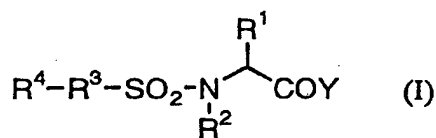




<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/18, 31/38, 31/405, 31/41, 31/42, C07D 263/32, 333/18, 333/34, 403/12, 409/04, 413/04 // 209/20, 257/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/04780</p> <p>(43) 国際公開日 1999年2月4日 (04.02.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03226</p> <p>(22) 国際出願日 1998年7月17日 (17.07.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/195414 1997年7月22日 (22.07.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI &amp; CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 栗原秀剛(KURIHARA, Hidetake)(JP/JP) 〒534-0016 大阪府大阪市都島区友渕町1-4-2-1301 Osaka, (JP) 渡邊文彦(WATANABE, Fumihiko)(JP/JP) 〒639-0203 奈良県北葛城郡上牧町友が丘2-5-22 Nara, (JP) 田村嘉則(TAMURA, Yoshinori)(JP/JP) 〒581-0012 大阪府八尾市小阪合町3-8-29 Osaka, (JP) 篠崎俊宏(SINOSAKI, Toshihiro)(JP/JP) 〒612-8487 京都府京都市伏見区羽束師菱川町511-1-307 Kyoto, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 山内秀晃(YAMAUCHI, Hideaki) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシ ア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: THERAPEUTIC OR PROPHYLACTIC AGENT FOR GLOMERULOPATHY</p> <p>(54)発明の名称 糸球体障害治療または予防剤</p> <div style="text-align: center;"> <math display="block">R^4-R^3-SO_2-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} COY \quad (I)</math> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <math display="block">R^5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{N}-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-R^5 \quad (a)</math> </div> <div style="text-align: center;"> <math display="block">R^5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{N}-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-R^5 \quad (b)</math> </div> <div style="text-align: center;"> <math display="block">R^5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-R^5 \quad (c)</math> </div> </div> <p>(57) Abstract A therapeutic or prophylactic agent for glomerulopathy, containing as the active ingredient a compound represented by general formula (I), wherein, for example, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represents a hydrogen atom, an optionally substituted lower alkyl, or an optionally substituted aralkyl group; R<sup>3</sup> represents 1,4-phenylene or 2,5-thiophenediyl; R<sup>4</sup> represents a group represented by any of general formulae (a, b or c) (wherein R<sup>5</sup> represents a hydrogen atom, an optionally substituted amino or the like) or the like; and Y represents NHOH or OH optically active isomers thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof, or hydrates thereof.</p>		

## (57)要約

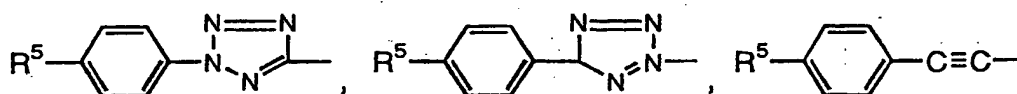
一般式 (I) :



[式中、例えば $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル等；

$\text{R}^3$ は1, 4-フェニレンまたは2, 5-チオフェンジイル；

$\text{R}^4$ は式：



(式中、 $\text{R}^5$ は水素原子、置換されていてもよいアミノ等)で表わされる基等；

Yは $\text{NHOH}$ または $\text{OH}$ である]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する系球体障害治療または予防剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストラリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
EE エストニア  
ES スペイン

FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE ジョージア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国  
KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン

LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール

SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シェラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャド  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UG ウガンダ  
UA ウクライナ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム  
YU ユーゴスラヴィア  
ZW ジンバブエ

## 明細書

## 糸球体障害治療または予防剤

## 5 技術分野

本発明は、優れた蛋白尿抑制作用を有する、糸球体障害（特に糸球体腎炎ならびに糖尿病性腎症）の治療または予防剤、および優れたⅠⅤ型コラゲナーゼ阻害作用ならびに蛋白尿抑制作用（糸球体障害の治療または予防剤）を有する新規化合物に関する。

10

## 背景技術

糸球体は糸球体上皮細胞、メサンギウム細胞、内皮細胞、およびボウマン嚢上皮細胞より構成されている。この糸球体は、血液を濾過して原尿（分子量10000以下の血漿成分とほぼ同じものが含まれている）を生成している。通常、濾過過程において、血液中の必要な物質、特に血清蛋白が尿中に漏出しないように制御されている。

糸球体に障害が生じると、糸球体構成細胞の1つであるメサンギウム細胞の増殖とその周辺の基質の増生がおこり、尿中蛋白の排泄量が増加する。尿中蛋白排泄量が増加すると、糸球体障害から尿細管障害へと腎機能が低下することが知られている。このことから、尿中蛋白排泄量を抑制することにより、糸球体障害に伴って認められる種々の病態が改善されと考えられる。またこのような障害は、原発性のものだけではなく、糖尿病のような全身性疾患によっても引き起こされる。しかし、その発症進展機序は未だ不明な点が多く、根本的な治療法は確立していない。

現時点での治療は対症療法が行われているが、これらは多くの問題を抱えている。例えば、腎炎の多くが免疫学的機序によって惹起されと考えられているた

め、腎炎患者に免疫抑制剤が使用されるが、長期投与により腎毒性が生じる。また、ステロイド剤も使用されるが、薬剤に抵抗性を示す腎炎が存在する。最近、アンギオテンシン変換酵素阻害剤（降圧剤）が腎炎に有効であることが判明したが、血圧を低下させることなく作用する薬剤が求められている。

- 5      このように糸球体障害の薬物治療は試行錯誤の状態である。糸球体障害の成因は一樣ではなく、臨床経過が多様で経過を予測する事が困難である事が、さらにその治療を困難にしている。

腎炎治療剤として上記以外に、特開平 9-87176 記載の化合物が挙げられる。

- 10      本発明化合物と類似の化合物が、WO 97/27174、EP 0757984 A1、EP 0757037 A2、WO 97/45402、WO 97/44315、WO 96/00214、WO 95/35276、WO 97/05865 に記載されている。

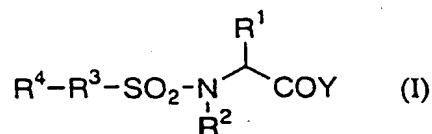
#### 15      発明の開示

上記に鑑み、本発明者らは糸球体障害、特に糸球体腎炎、糖尿病性腎症の発症進展を抑制する薬剤（尿中蛋白排泄量を抑制する薬剤）について研究を行ってきた。

- 20      本発明者らは、腎炎惹起抗体を用いて、尿中蛋白が漏出する糸球体障害モデルラットを作成し、その障害の発症進展を抑制する化合物を探索した。その結果、ある種のスルホンアミド誘導体が、尿中蛋白排泄量を抑制することにより、糸球体障害（特に糸球体腎炎、糖尿病性腎症）の発症進展を抑制し、その治療剤または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。

すなわち本発明は、以下に示す i) ~ x x x i v) に関する。

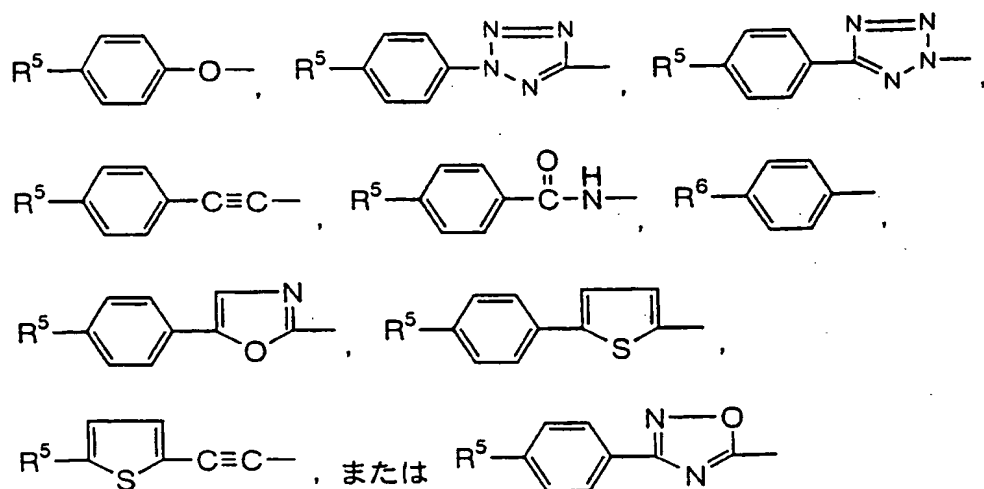
- 25      i) 一般式 (I) :



[式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

5     $\text{R}^3$ は1, 4-フェニレンまたは2, 5-チオフェンジイル；

$\text{R}^4$ は式：



(式中、 $\text{R}^5$ は水素原子、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、シクロアルキル、ハロゲン、カルボキシ、  
 10    低級アルキルオキシカルボニル、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル、アリールオキシ、置換されていてもよいアミノ、グアニジノ、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アシル、アシルオキシ、 $\text{-CONR}^A\text{R}^B$ 、 $\text{-N(R}^C\text{)COR}^D$  (式中、 $\text{R}^A$ 、 $\text{R}^B$ 、および $\text{R}^C$ は同一または異な  
 15    った水素原子、低級アルキルまたはアラルキル； $\text{R}^D$ は低級アルキル、アリールまたはアラルキル)、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換され

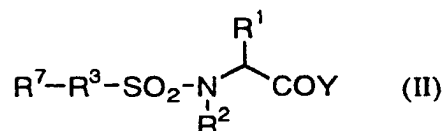
ていてもよいヘテロアリール；

R<sup>6</sup>は置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、フェニル、置換されていても

- 5 よい非芳香族複素環基、または置換されていてもよいヘテロアリール)で表わされる基；

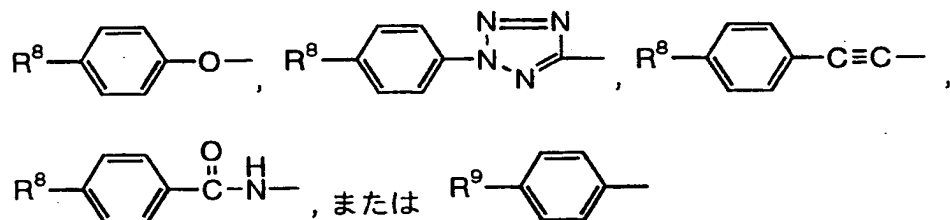
YはNHOHまたはOHである]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する系球体障害治療または予防剤。

- 10 i i) 一般式 (II)：



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は前記と同意義；

R<sup>7</sup>は式：

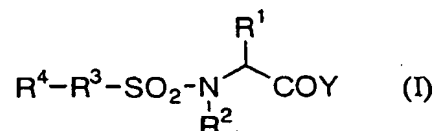


- 15 (式中、R<sup>8</sup>は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、シクロアルキル、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル、アリールオキシ、置換されていてもよいアミノ、グアニジノ、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルカノイル、アシルオキシ、または置換されていても
- 20 よいヘテロアリール；

R<sup>9</sup>は置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、カルボキシ、低級

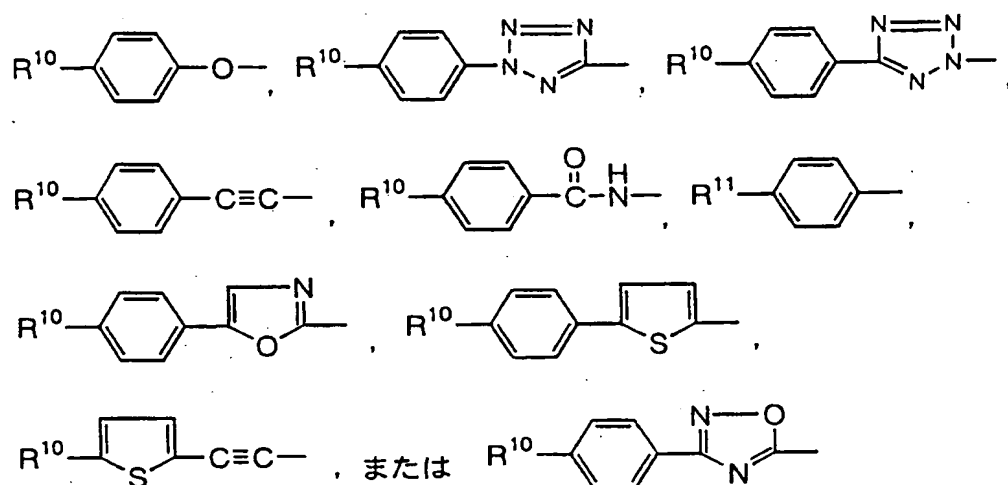
アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、またはフェニル) で表わされる基；  
YはNHOHまたはOHである] で示される化合物、その光学活性体、もしくは  
それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する  
糸球体障害治療または予防剤。

5 iii) 一般式 (I) :



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^3$ は前記と同意義；

$\text{R}^4$ は式：



- 10 (式中、 $\text{R}^{10}$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよい非芳香族複素環基；

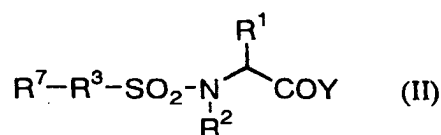
$\text{R}^{11}$ は置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルチオ、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、フェニル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、

- 15 または置換されていてもよいヘテロアリール) で表わされる基；

YはNHOHまたはOHである] で示される化合物、その光学活性体、もしくは

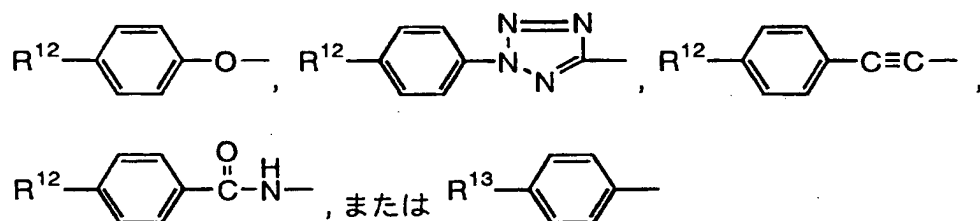
それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する系球体障害治療または予防剤。

iv) 一般式 (II) :



5 [式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^3$ は前記と同意義；

$\text{R}^7$ は式：

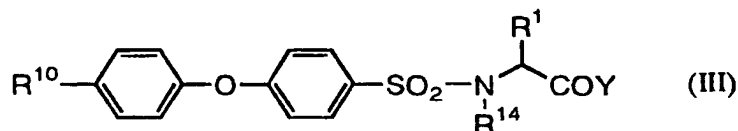


(式中、 $\text{R}^{12}$ は水素原子、ハロゲン、ニトロ、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、または低級アルキルチオ；

10  $\text{R}^{13}$ は置換されていてもよい低級アルキルまたはフェニル)で表わされる基；

Yは $\text{NHOH}$ または $\text{OH}$ ]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する系球体障害治療または予防剤。

v) 一般式 (III) :

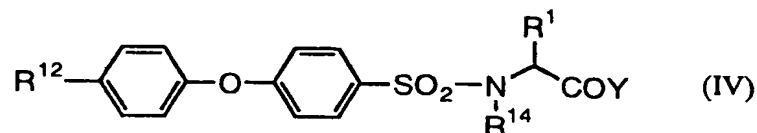


15

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ およびYは前記と同意義； $\text{R}^{14}$ は水素原子または低級アルキルを表わす。)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する系球体障害治療または予防剤。

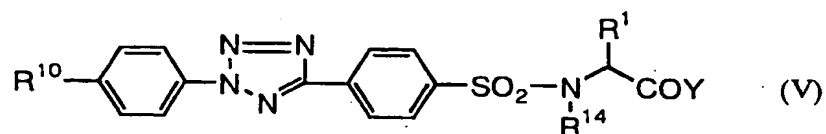


v i) 一般式 (I V) :



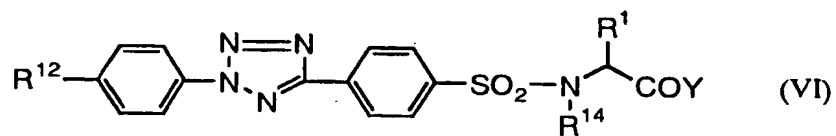
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する系球体障害治療または予防剤。

v i i) 一般式 (V) :



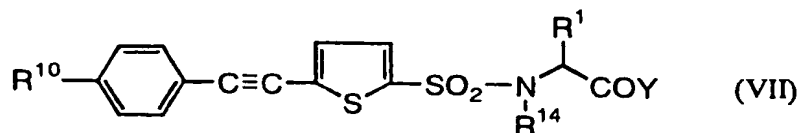
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する系球体障害治療または予防剤。

v i i i) 一般式 (V I) :



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する系球体障害治療または予防剤。

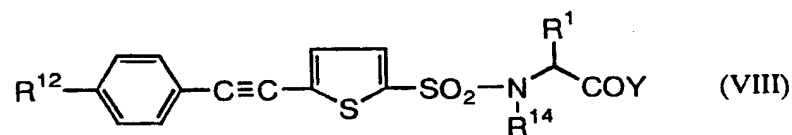
i x) 一般式 (V I I) :



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その

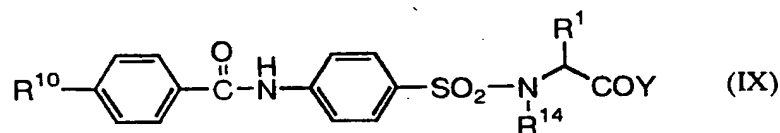
光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

x) 一般式 (VIII) :



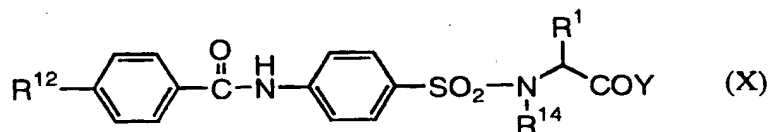
- 5 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

xi) 一般式 (IX) :



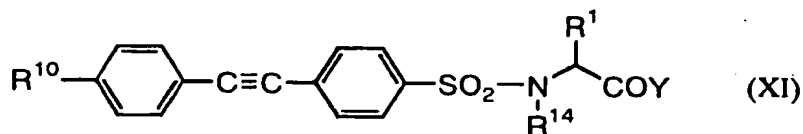
- 10 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

xii) 一般式 (X) :



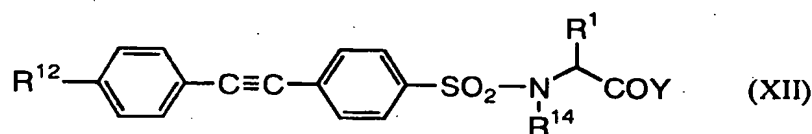
- 15 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

xiii) 一般式 (XI) :



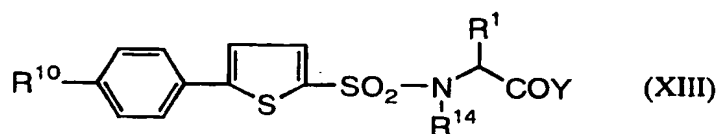
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

5 xiv) 一般式 (XII) :



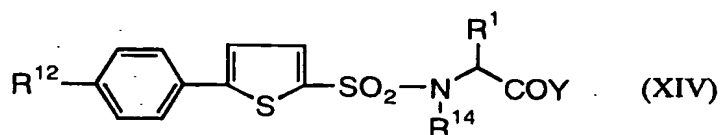
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

10 xv) 一般式 (XIII) :



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

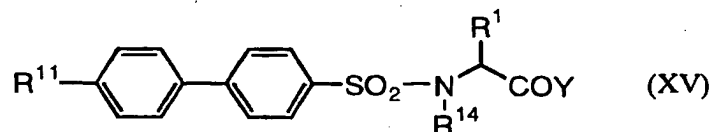
15 xvi) 一般式 (XIV) :



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有

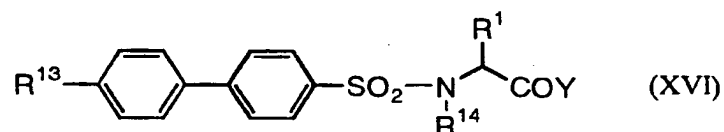
効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

x v i i) 一般式 (XV) :



- 5 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

x v i i i) 一般式 (XVI) :



- 10 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

- x i x)  $\text{R}^1$ が水素原子、メチル、i-プロピル、i-ブチル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよい(インドール-3-イル)メチル、またはフェニルアミノカルボニルエチルであるi)~x v i i i)のいずれかに記載の糸球体障害治療または予防剤。

x x)  $\text{R}^1$ がi-プロピル、ベンジル、または(インドール-3-イル)メチルであるi)~x v i i i)のいずれかに記載の糸球体障害治療または予防剤。

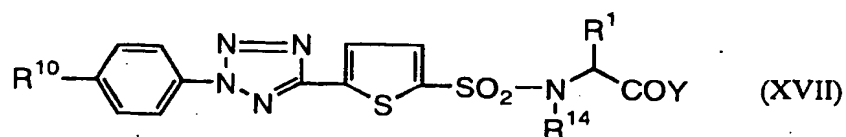
x x i)  $\text{R}^2$ および $\text{R}^{14}$ が水素原子であるi)~x x)記載の糸球体障害治療または予防剤。

- 20 x x i i) YがOHであるi)~x x i)の糸球体障害治療または予防剤。

x x i i i) 糸球体障害が糸球体腎炎であるi)~x x i i)に記載の治療または予防剤。

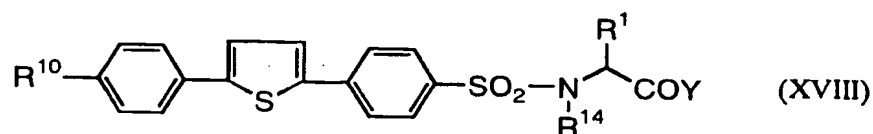
xxiv) 糸球体障害が糖尿病性腎症である i) ~ xxi) に記載の治療または予防剤。

xxv) 一般式 (XVII) :



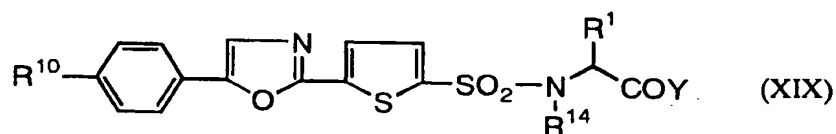
- 5 (式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

xxvi) 一般式 (XVIII) :



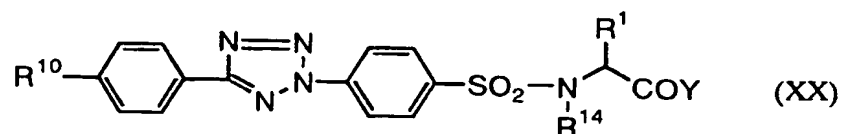
- 10 (式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

xxvii) 一般式 (XIX) :



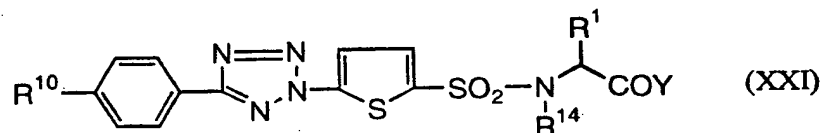
(式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

- 15 xxviii) 一般式 (XX) :



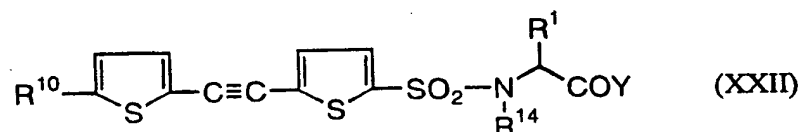
(式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

x x i x) 一般式 (XXI) :



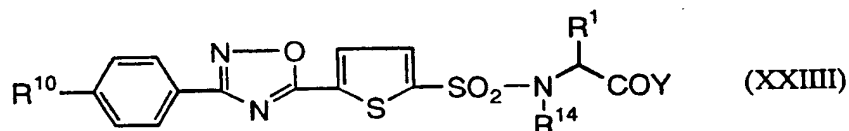
(式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

5 x x x) 一般式 (XXII) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

x x x i) 一般式 (XXIII) :



10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

x x x i i) x x v) ~ x x x i) のいずれかに記載の化合物を含有する医薬組成物。

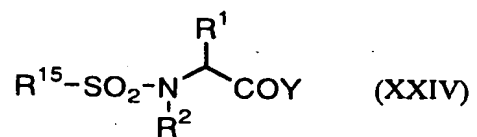
15 x x x i i i) x x v) ~ x x x i) のいずれかに記載の化合物を含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

x x x i v) x x v) ~ x x x i) のいずれかに記載の化合物を含有するIV型コラゲナーゼ阻害剤。

x x x v) x x v) ~ x x x i) のいずれかに記載の化合物を含有する糸球体障

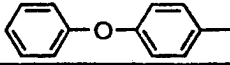
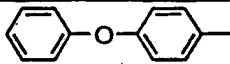
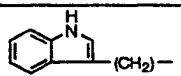
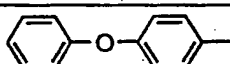
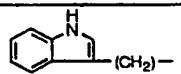
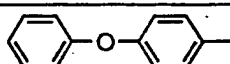
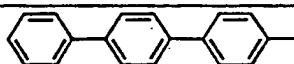

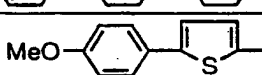
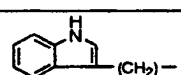
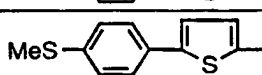
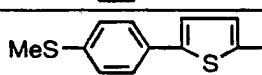
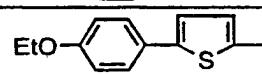
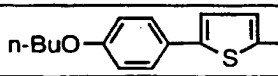
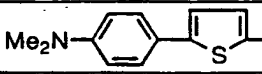
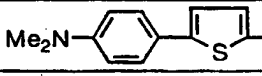
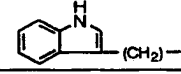
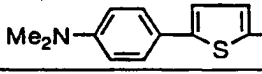
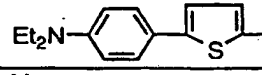
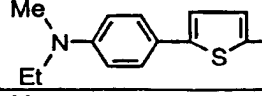
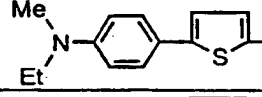
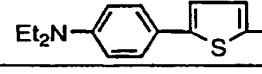
20 害治療または予防剤。

xxxi) 一般式 (XXIV) :



(式中、各置換基の組み合わせは以下のとおり) で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する系球体障害治療または予防剤。

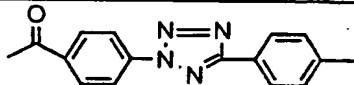
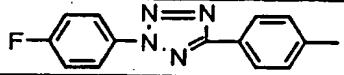
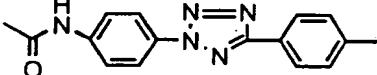
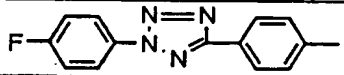
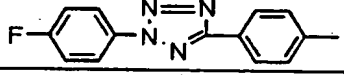
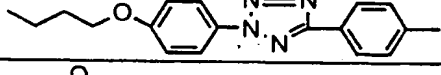
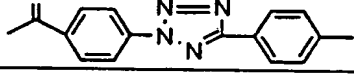
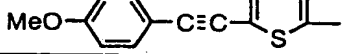
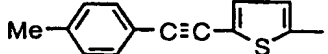
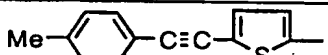
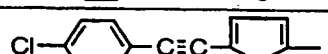
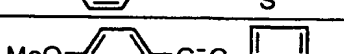
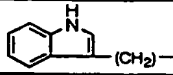
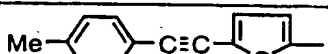
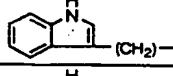
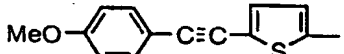
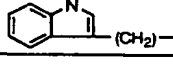
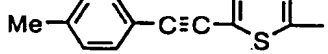
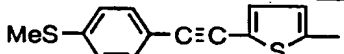
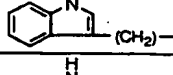
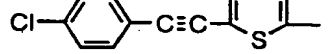
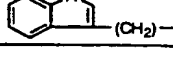
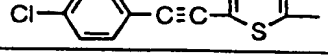
表 1

化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
1	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
2	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	Me	
3	OH		H	
4	NHOH		H	
5	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
6	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
7	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
8	OH		H	
9	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
10	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
11	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
12	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
13	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
14	OH		H	
15	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
16	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
17	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
18	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	



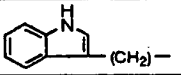
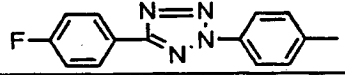
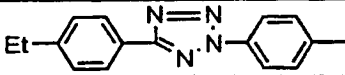
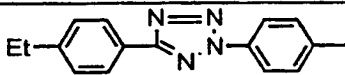
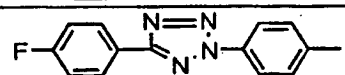
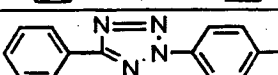
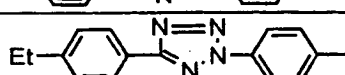
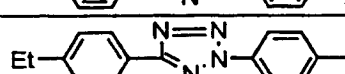
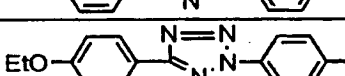
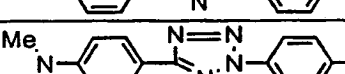
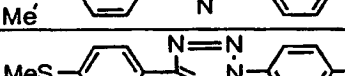
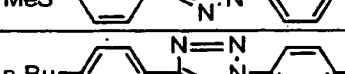
化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
19	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
20	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
21	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
22	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
23	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
24	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
25	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
26	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
27	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
28	OH	H	H	
29	OH	H	H	
30	OH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	
31	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
32	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
33	NHOH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
34	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
35	OH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	
36	OH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	
37	OH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	

化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
38	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
39	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
40	OH		H	
41	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
42	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
43	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
44	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
45	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
46	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
47	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
48	OH	PhNHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	
49	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
50	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
51	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
52	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	H	
53	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
54	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
55	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	

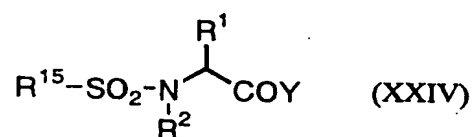
化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>16</sup>
56	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
57	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
58	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
59	OH	MeS-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	
60	OH	4-OH-Ph-	H	
61	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
62	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
63	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
64	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
65	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
66	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
67	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
68	OH	 <sub>(CH<sub>2</sub>)-</sub>	H	
69	OH	 <sub>(CH<sub>2</sub>)-</sub>	H	
70	NHOH	 <sub>(CH<sub>2</sub>)-</sub>	H	
71	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
72	NHOH	 <sub>(CH<sub>2</sub>)-</sub>	H	
73	OH	 <sub>(CH<sub>2</sub>)-</sub>	H	

化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
74	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
75	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
76	OH		H	
77	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
78	OH		H	
79	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
80	NHOH		H	
81	OH		H	
82	OH		H	
83	OH		H	
84	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
85	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
86	OH		H	
87	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
88	OH		H	
89	NHOH		H	
90	OH		H	
91	OH		H	
92	OH		H	

化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
93	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
94	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
95	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
96	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
97	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
98	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
99	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
100	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
101	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
102	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
103	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
104	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
105	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
106	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
107	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
108	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
109	OH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	
110	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	

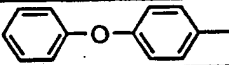
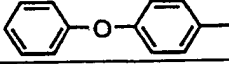
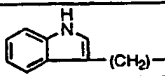
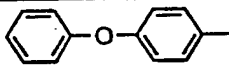
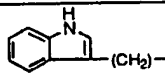
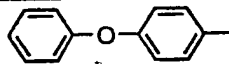
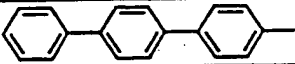
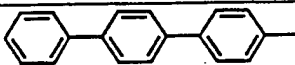
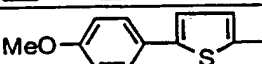
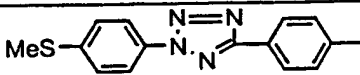
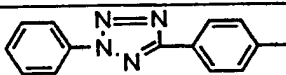
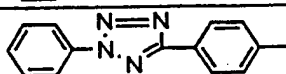
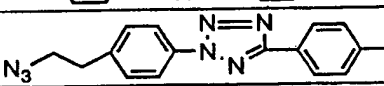
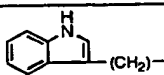
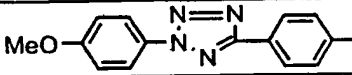
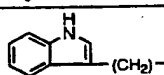
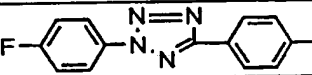
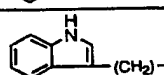
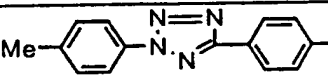
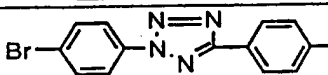
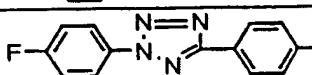
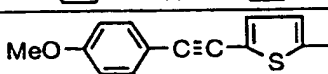
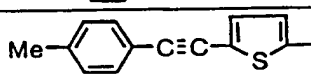
化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
111	OH		H	
112	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
113	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	H	
114	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
115	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
116	OH	H	H	
117	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
118	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
119	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
120	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
121	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	

xxxvii) 一般式 (XXIV) :

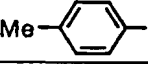
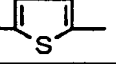
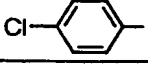
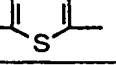
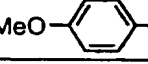
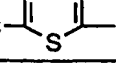
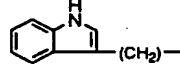
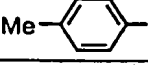
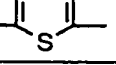
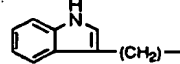
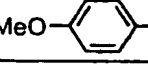
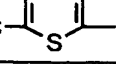
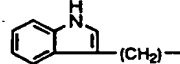
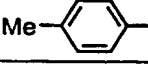
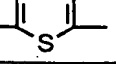
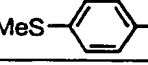
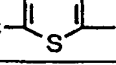
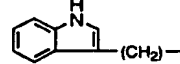
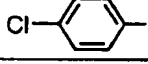
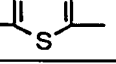
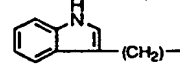
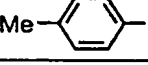
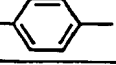
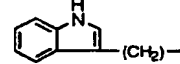
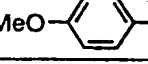

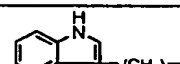
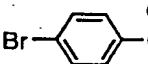
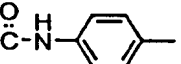
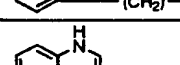

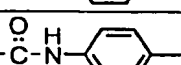
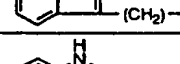
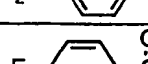
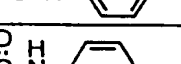
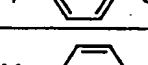

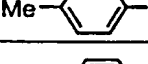
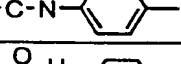


(式中、各置換基の組み合わせは以下のとおり) で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分  
5 として含有する糸球体障害治療または予防剤。

表 2

化合物 No.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
1	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
2	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	Me	
3	OH		H	
4	NHOH		H	
5	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
6	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
7	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
31	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
32	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
33	NHOH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
34	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
35	OH		H	
36	OH		H	
37	OH		H	
38	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
39	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
63	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
64	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	



化合物 No.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
65	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	Me-  -C≡C- 
66	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	Cl-  -C≡C- 
67	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	MeO-  -C≡C- 
68	OH	 -	H	Me-  -C≡C- 
69	OH	 -	H	MeO-  -C≡C- 
70	NHOH	 -	H	Me-  -C≡C- 
71	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	MeS-  -C≡C- 
72	NHOH	 -	H	Cl-  -C≡C- 
88	OH	 -	H	Me-  -C≡C- 
89	NHOH	 -	H	MeO-  -C≡C- 
90	OH	 -	H	Br-  - 
91	OH	 -	H	O <sub>2</sub> N-  - 
92	OH	 -	H	F-  - 
93	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	Me-  - 
94	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	MeS-  - 

xxxviii) 糸球体障害が糸球体腎炎であるxxxv) ~ xxxvii) に記載の治療または予防剤。

xxxi) 糸球体障害が糖尿病性腎症であるxxxv) ~ xxxvii) に記載の治療または予防剤。

- 5 上記の化合物は優れた糸球体障害治療または予防作用を有するが、以下に示す化合物群が好ましい。

化合物No. 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、  
15、16、17、18、19、20、21、23、24、26、28、29、  
31、32、33、34、35、39、40、41、44、48、51、52、  
10 54、55、56、57、59、61、62、73、81、82、84、86、  
91、92、93、94、95、97、98、100、101、102、103、  
104、105、106、107、108、109、112、113、114、  
115、119、120、121。

さらに好ましくは、化合物No. 1、2、3、4、5、6、7、9、12、1  
15 3、15、16、17、18、19、23、29、31、32、33、34、3  
5、39、51、54、55、56、57、59、61、62、80、82、8  
4、86、91、92、93、94、95、96、97、101、108、11  
2、113、115、119、120、121が挙げられる。

さらに好ましくは、化合物No. 1、2、4、7、9、12、15、16、1  
20 7、18、19、23、31、33、32、34、39、54、56、57、6  
1、62、80、84、86、91、92、95、97、101、108、12  
1が挙げられる。

本明細書中、「糸球体障害」とは、内因性または外因性要素によって引き起こされる糸球体の機能不全または形態の変化をいう。

- 25 本明細書中、「糸球体腎炎」とは、遺伝性、外因性、および自己免疫異常により糸球体を原発とする腎機能障害をいう。これには膜性腎症のような炎症反応を

伴わないネフローゼも含む。

本明細書中、「糖尿病性腎症」とは、糖尿病発症後に認められる全ての腎機能不全をいう。

5 本明細書中、「低級アルキル」とは、直鎖状または分枝状の $C_1 \sim C_6$ アルキルを意味する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等が挙げられる。好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

10 本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素環を意味する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が置換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ベンジル、フェネチル（2-フェネチル）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル）、アンスリルメチル（例えば、9-アンスリルメチル）等が挙げられる。  
15 好ましくはベンジルが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を意味し、かつ前記「アリール」、「非芳香族複素環」、もしくは他の「ヘテロアリール」と縮合していてもよい。これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル）、インドリル（例えば、3-インドリル）、カルバゾリル（例えば、3-カルバゾリル）、イミダゾリル（例えば、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2-ベンゾイミダゾリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、インドリジニル（例えば、6-インドリジニル）、ピリジル（例えば、4-ピリジル）、キノリ

20

25

ル（例えば、5-キノリル）、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、ア  
クリジル（例えば、1-アクリジル）、フェナンスリジニル（例えば、2-フェ  
ナンスリジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、ピリミジニル  
（例えば、4-ピリミジニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、シン  
5 ノリニル（例えば、3-シンノリニル）、フタラジニル（例えば、2-フタラジ  
ニル）、キナゾリニル（例えば、2-キナゾリニル）、イソキサゾリル（例えば、  
3-イソキサゾリル）、ベンゾイソキサゾリル（例えば、3-ベンゾイソキサゾ  
リル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例  
例えば、2-ベンゾオキサゾリル）、ベンゾオキサジアゾリル（例えば、4-ベン  
10 ゾオキサジアゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、ベン  
ゾイソチアゾリル（例えば、2-ベンゾイソチアゾリル）、チアゾリル（例えば、  
2-チアゾリル）、ベンゾチアゾリル（例えば、2-ベンゾチアゾリル）、フリ  
ル（例えば、3-フリル）、ベンゾフリル（例えば、3-ベンゾフリル）、チエ  
ニル（例えば、2-チエニル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）、  
15 テトラゾリル等が挙げられる。好ましくは、インドリル、ピラゾリル、ピリジル  
等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意  
の位置に前記「ヘテロアリール」が置換したもので、これらは置換可能な全ての  
位置で結合しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、4-チアゾリルメチル）、  
20 チアゾリルエチル（例えば、5-チアゾリル-2-エチル）、インドリルメチル  
（例えば、（インドール-3-イル）メチル）、イミダゾリルメチル（例えば、  
4-イミダゾリルメチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、2-ベンゾチア  
ゾリルメチル）、ベンゾピラゾリルメチル（例えば、1-ベンゾピラゾリルメチ  
ル）、ベンゾトリアゾリルメチル、（例えば、4-ベンゾトリアゾリルメチル）、  
25 ベンゾキノリルメチル（例えば、2-ベンゾキノリルメチル）、ベンゾイミダゾ  
リルメチル（例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル）、ピリジルメチル（例え

ば、2-ピリジルメチル)等が挙げられる。特に(インドール-3-イル)メチルが好ましい。

本明細書中、「非芳香族複素環基」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5~7員環またはそれらが2個以上縮合した環を意味する。例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、オクタヒドロキノリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン等が挙げられる。好ましくは、ピロリジン、モルホリンが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルオキシを意味する。例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、  
10 n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、i-ブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。好ましくは、フッ素、塩素および臭素が挙げられる。

15 本明細書中、「低級アルキルチオ」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルチオを意味する。例えば、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」とは、アルキルオキシ部分が前記「低級アルキルオキシ」である低級アルキルオキシカルボニルを意味する。  
20 例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、「低級ハロアルキル」とは、前記「ハロゲン」で1~5ヶ所置換された前記「低級アルキル」を意味する。例えば、トリクロロメチル、トリクロロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル等が挙げられる。

25 本明細書中、「アリールオキシ」とは、アリール部分が前記「アリール」である「アリールオキシ」を意味する。例えば、フェニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルケニル」とは、 $C_2 \sim C_6$ 直鎖状または分枝状の「アルケニル」を意味する。例えば、ビニル、アリル、プロベニル、ブテニル等が挙げられる。

5 本明細書中、「低級アルキニル」とは、 $C_2 \sim C_8$ 直鎖状または分枝状の「アルキニル」を意味する。例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-ヘキシニル等が挙げられる。

本明細書中、「アシル」とは、カルボニルに前記「低級アルキル」または「シクロアルキル」が結合したアルカノイル、およびカルボニルに前記「アリール」が結合したアロイルを意味する。例えば、アセチル、n-プロパノイル、イソブ  
10 ロパノイル、n-ブチロイル、t-ブチロイル、シクロプロパノイル、シクロブタノイル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル、ベンゾイル等が挙げられる。好ましくは、アセチル、ベンゾイル等が挙げられる。

本明細書中、「アルカノイル」とは、カルボニルに前記「低級アルキル」または「シクロアルキル」が結合したアルカノイルを意味する。例えば、アセチル、  
15 n-プロパノイル、イソプロパノイル、n-ブチロイル、t-ブチロイル、シクロプロパノイル、シクロブタノイル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル等が挙げられる。好ましくはアセチル等が挙げられる。

本明細書中、「アシルオキシ」とは、酸素原子に直接前記「アシル」が結合したアシルオキシを意味する。例えば、アセチルオキシ、n-プロパノイルオキシ、  
20 イソプロパノイルオキシ、n-ブチロイルオキシ、t-ブチロイルオキシ、シクロプロパノイルオキシ、シクロブタノイルオキシ、シクロペンタノイルオキシ、シクロヘキサノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、 $\alpha$ -ナフトイルオキシ、 $\beta$ -ナフトイルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、前記「低級アルキル」、「アラルキル」、もしくは「ヘテロアリールアルキル」で1または2以上置換されているアミノまたは非置換アミノを意味する。例えば、アミノ、メチルアミノ、  
25

ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ等が挙げられる。

本明細書中、 $R^1$ および $R^2$ における「置換されていてもよいアルキル」における置換基としてはヒドロキシ、アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチル  
5 オキシ）、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル）、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、置換され  
10 ていてもよいアミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、カルバモイルアミノ）、置換されていてもよいカルバモイル（例えば、フェニルカルバモイル）グアニジノ、フェニル、ベンジルオキシ等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

$R^1$ および $R^2$ における「置換されていてもよいアルキル」としては、メチル、  
15 エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $i$ -ブチル、フェニルカルバモイルエチル、メチルチオエチル等が挙げられる。

本明細書中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ における「置換されていてもよいアルキル」の置換基としては、保護されていてもよいヒドロキシ（ヒドロキシ、メチルスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ）、アルキルオキシ（例  
20 えば、メチルオキシ、エチルオキシ、 $n$ -プロピルオキシ、 $n$ -ブチルオキシ）、アジド、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル）、  
25 ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、置換されていてもよいアミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、カルバモイルア

ミノ)、グアニジノ、フェニル、ベンジルオキシ等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。好ましい置換基としては、保護されていてもよいヒドロキシ、アジド、ハロゲン、置換されていてもよいアミノが挙げられる。

- 5      $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ における「置換されていてもよいアルキル」としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-エチルアジド、トリフルオロメチル等が挙げられる。

- 本明細書中、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ における「置換されていてもよいアルキル」の置換基としては保護されていてもよいヒドロキシ（ヒドロキシ、メチルスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ）、アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、アジド、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル）、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、置換されていてもよいアミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、カルバモイルアミノ）、グアニジノ、フェニル、ベンジルオキシ等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。
- 10     好ましい置換基としては、保護されていてもよいヒドロキシ、アジド、ハロゲン、置換されていてもよいアミノが挙げられる。
- 15
- 20

- 本明細書中、「置換されていてもよいアルキルオキシ」の置換基としては、置換されていてもよいアミノ（アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ）等が挙げられる。好ましくは置換
- 25     されていてもよいアミノが挙げられる。

「置換されていてもよいアルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオ



キシ、*n*-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、3-ジメチルアミノプロピルオキシ等が挙げられる。

- 本明細書中、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、および「置換されてい
- 5 てもよいヘテロアリールアルキル」における芳香環上の置換基とは、例えば、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、メルカプト、低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル（例えば、
- 10 メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル）、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、置換されていてもよいアミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジリデンアミノ）、グアニジノ、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、
- 15 *sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、*neo*-ペンチル、*tert*-ペンチル）、低級アルケニル（例えば、ビニル、プロペニル）、アルキニル（例えば、エチニル、フェニルエチニル）、低級アルカノイル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル）、アシルオキシ（例えば、アセチルオキシ）、アシルアミノ、低級アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、
- 20 フェニル、ベンジル、アゾ基（例えば、フェニルアゾ）、置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、3-ピリジル）、置換されていてもよいウレイド（例えば、ウレイド、フェニルウレイド）等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

- 本明細書中、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」の置換基としては、
- 25 低級アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル）等が挙げられる。

「置換されていてもよい非芳香族複素環基」としては、1-ピロリジニル、モルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、オキサゾリジノ等が挙げられる。

#### 図面の簡単な説明

5 図1 E-30抗体で惹起された尿中蛋白排泄量の推移を経時的に示したグラフである。

図2 実験開始より5日後の糸球体1個あたりのPCNA陽性細胞数について、薬物無処置群と、検体投与群について示したグラフである。

図3 実験開始より5日後の血中尿素窒素濃度について、薬物無処置群と、検体  
10 投与群について示したグラフである。

図4 実験開始より5日後の血中クレアチニン濃度について、薬物無処置群と、検体投与群について示したグラフである。

図5 培養メサングウム細胞の増殖に対する影響を検討するために、<sup>3</sup>H-チミジンの取り込み率を検体濃度を変化させて経時的に示したグラフである。

15

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明糸球体障害治療または予防剤としての作用を以下のように検討した。

(実験動物)

実験には5-8週齢のSlc-Wistar系ラットを用いた。

20 (腎炎惹起抗体の作成)

ラット糸球体を抗原としてマウスモノクローナル抗体を作成した。作成したモノクローナル抗体のうち、腎炎惹起能を有する抗体を以下のようにスクリーニングした。

抗体で腎炎を惹起するためには、抗原が細胞表面になければならない。そこで  
25 まず、得られたモノクローナル抗体をラットに静注し、糸球体に集まるかどうかを免疫組織化学で調べた。

また、糸球体に結合したクローンについてその抗原の局在と分子量を調べるとともに、単回投与で1週間尿中蛋白排泄量を調べて、蛋白尿の有無を確かめた。

その様にして得られたのが、E-30である（日本腎臓学会誌 36巻，1994年，p-106）。E-30は免疫組織化学によってメサンギウム細胞表面を認識していること、また単回投与で補体依存性にメサンギウム細胞障害を惹起していることがわかった。その経過を以下に示す。

ラットにE-30を静脈投与すると、直ちに糸球体メサンギウム細胞表面に抗体が結合し、次いで30分以内に補体が活性化される。それに続いてメサンギウム細胞の変性、壊死が起こり、ついには糸球体基底膜がメサンギウム領域から解離する。この現象はメサンギウム融解として知られている。この時期には血小板の集積や、多核白血球、マクロファージなどの炎症滲出細胞が認められる。メサンギウム融解は抗体投与後1-3日後で顕著になり、メサンギウム領域が大きく膨らんだ状態がしばしば認められる。3-5日目よりメサンギウムを中心とした細胞増生がはじまり1週間で明らかなメサンギウム増殖像を呈するに至る。メサンギウム細胞の分裂、増生と共に不規則な毛細血管の再生が認められ、糸球体毛細血管網の再構築が進展する。時間の経過とともに増加したメサンギウム細胞および基質が整理され、ほぼ1ヶ月で大部分がもとの糸球体に近い形態に回復する。

以上のようにモノクローナル抗体惹起腎炎モデルでは単回投与で安定した発症が認められるので、生体反応としての糸球体病変の基本的な動きを把握するために有用である。

またアジアにおいては、IgA腎症が糸球体腎炎の半数を占めている。IgA腎症は、糸球体メサンギウムにIgAが沈着することを特徴とし、メサンギウム細胞そのものを標的とした免疫反応によって生じる増殖性腎炎である。したがって、モノクローナル抗体惹起腎炎モデルを用いることは、IgA腎症の解明にも有用である。

さらに、慢性腎炎モデルとしてE-30とピューロマイシン アミノヌクレオ

シド (puromycin aminonucleoside) を併用することによって惹起した慢性腎炎モデル (日本腎臓学会誌 39 巻, 1997 年, p-220) と、片腎を摘除したラットに E-30 を投与することによって惹起した慢性腎炎モデル (日本腎臓学会誌 39 巻, 1997 年, p-300) について評価を行い、糸球体硬化の  
5 進展を予防または抑制するかどうかを評価することができる。同様の実験は、1) E-30 の代わりに Thy-1 モノクローナル抗体や抗胸腺抗体を用いる方法、2) 遺伝性ネフローゼラットおよびマウスを用いる方法、3) マウス、ラットでの自然発症糖尿病モデルを用いる方法、4) マウス、ラットにストレプトゾトシンあるいはアロキサンを投与して惹起した糖尿病モデル動物を用いる方法により  
10 行うことができる。

(アッセイ法)

5-8 週齢のラットに E-30 抗体 20~500  $\mu$ g、好ましくは 50~200  $\mu$ g を静注して腎炎を惹起する。検体化合物を 3~10%、好ましくは 4~6% アラビアゴム溶液等に懸濁し、E-30 投与の 1~5 時間前、好ましくは 1.5  
15 ~3 時間前に、0.1~500 mg、好ましくは 1~200 mg 経口投与する。以後 1 日 1 回~3 回同量の検体化合物を連続投与する。検体化合物の評価は、蛋白尿がピークとなる 2 日目の尿中蛋白排泄量を指標として行う。

この方法で活性を見出した化合物については、5~8 日間の期間で尿中蛋白排泄量、体重の変化、解剖時の糸球体の形態、メサングウム細胞増殖抑制率、腎機能  
20 について解析する。

尿中への蛋白排泄量は、ステンレス代謝ケージを用いて 24 時間尿を採取し、尿中蛋白を定量する。また、実験終了時の血液については腎機能の指標として尿素窒素 (BUN)、クレアチニンの測定を行う。尿細管障害の指標として尿中アセチルグリコサミニダーゼ (N-acetyl-beta-D-glycosaminidase: NAG) 排泄量の  
25 測定を行う。また抗体投与後の細胞増殖に対する影響を増殖細胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen: PCNA) 陽性細胞数を算定することにより

検討する。形態変化については、光学顕微鏡および電子顕微鏡で観察する。

本発明系球体障害治療または治療剤である一般式(I)で表わされる化合物は、WO 97/27174に記載の方法によって合成することができる。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も  
5   抱合される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、および有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-  
10 トルエンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療あるいは予防を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。  
また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、  
15   滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100 mg/kg/日であり、好ましくは1～20 mg/kg/日である。

20   以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me：メチル

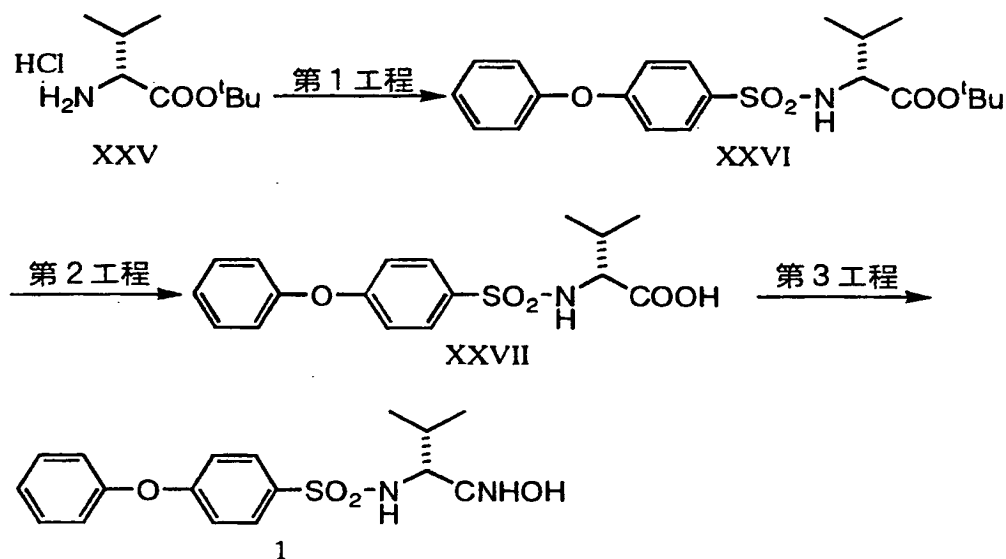
<sup>t</sup>Bu：tert-ブチル

25   DMSO：ジメチルスルホキシド

p-TsOH：p-トルエンスルホン酸

## (化合物の調製)

## 実施例 1



## 第1工程

- 5 D-バリン *tert*-ブチルエステル塩酸塩(XXV)4.72g(22.5mmol)のジクロロメタン 100ml 溶液に、N-メチルモルホリン 6.19ml(2.5×22.5mmol)、次いで 4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリド 6.37g(1.05×22.5mmol)を氷冷下に加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を 1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。芒硝にて乾燥後、減圧濃縮
- 10 して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム/メタノール=50/1にて溶出する部分を集め、酢酸エチル/ヘキサンにて再結晶し、融点 139-140°Cの目的物(XXVI)8.13g (収率 89.1%)を得た。

IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ ) 3302, 1731, 1698, 1584, 1489, 1439, 1369, 1342, 1299, 1253, 1161, 1136, 1094, 835

- 15 NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.85(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.00(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.28(s, 9H), 2.05(m, 1H), 3.62(dd,  $J=4.2, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 5.08(d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 6.97-7.05(m, 2H), 7.18-7.28(m, 4H), 7.40(m, 1H), 7.75-7.81(m, 2H)

$[\alpha]_D -44.4 \pm 0.8 (c=1.008 \text{ CHCl}_3 \text{ } 24^\circ\text{C})$

## 第 2 工程

化合物(XXVI)3.23g(9.41mmol)のジクロロメタン 36ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 36ml( $50 \times 9.41\text{mmol}$ )を加え室温で 3 時間攪拌した。室温にて 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をエチルエーテル/ヘキサンで結晶化し、融点 137-138°C の目的物(XXVII)2.62g (収率 96.9%)を得た。

IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ ) 3154, 1728, 1688, 1583, 1488, 1251

NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.89(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.98(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 2.12(m, 1H), 3.80(dd,  $J=4.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 5.17(d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 6.95-7.08(m, 4H), 7.13-7.45(m, 3H), 7.70-7.85(m, 2H)

$[\alpha]_D -3.7 \pm 0.4 (c=1.006 \text{ DMSO } 24^\circ\text{C})$

## 第 3 工程

化合物(XXVII)0.3g(0.854mmol)のジクロロメタン 10ml 溶液に、塩化オキサリル 0.37ml( $5 \times 0.854\text{mmol}$ )、次いでジメチルホルムアミド 1 滴を氷冷下にて加え、室温にて 1 時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン 10ml に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩 474mg( $8 \times 0.854\text{mmol}$ )、炭酸水素ナトリウム 861mg( $12 \times 0.854\text{mmol}$ )を含むテトラヒドロフラン 10ml、水 6ml の混合液中で氷冷下 5 分間攪拌した。これに前記の酸クロリド溶液を氷冷下で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。芒硝にて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム/メタノール=20/1 にて溶出する部分を集め、ヘキサンにて結晶化し、化合物(1)288mg(収率 92.5%)を得た。物理恒数は表 3 に示した。

## 実施例 2 ~ 6

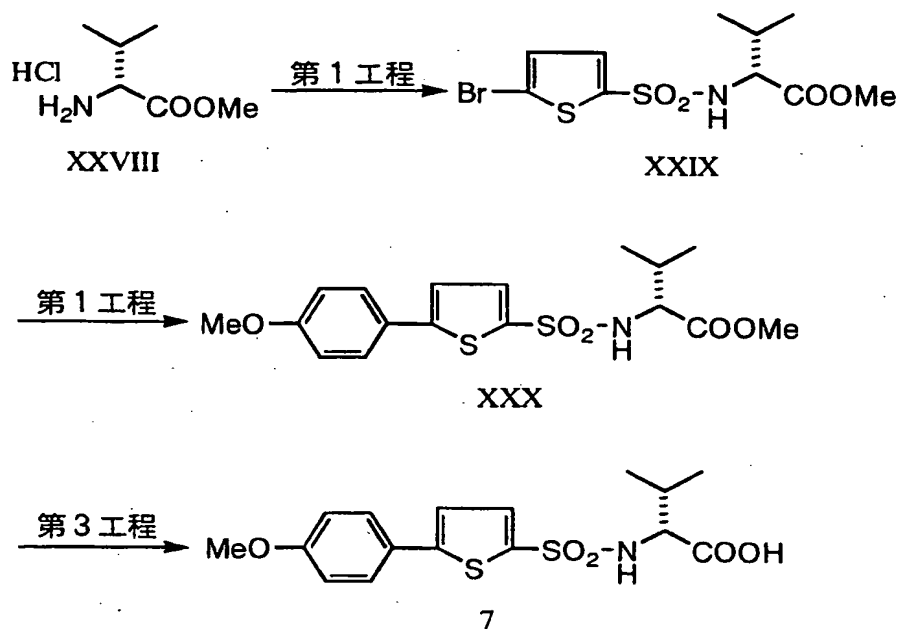
同様の手法で化合物 (2) ~ 化合物 (6) を合成した。その結果を表 3 に示した。

表 3

参考例 No.	化合物 No.	$[\alpha]_D$ (DMSO)	融点 (°C)	IR ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> ) (KBr)	不斉炭素 の配置
1	1	-11.2±0.7 (25°C, c=0.705)	149-151	3628, 1634, 1584, 1488, 1336, 1253, 1157	R
2	2		110-111	3323, 1678, 1328, 1150	R
3	3		82-87	3410, 3276, 1724, 1582, 1488, 1331, 1152 (Nujol)	R
4	4		115-118	3302, 1667, 1324, 1153 (Nujol)	R
5	5		241-243	1734, 1719, 1324, 1160	R
6	6		224-226	1750, 1324, 1159	R
7	7		174-176	1735, 1503, 1343, 1163	R



## 実施例 7



## 第 1 工程

化合物(XXVIII) 755mg(4.5mmol)のジクロロメタン 12ml 溶液に、N-メチルモ  
 5 ルホリン 1.49ml(3×4.5mmol)、次いで 5-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロリ  
 ド 1.24g(1.05×4.5mmol)を氷冷下に加えた。室温にて 15 時間攪拌した後 2N-塩  
 酸、5%炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄した。芒硝にて乾燥後、減圧濃縮  
 して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った。酢酸エチル  
 /n-ヘキサン=1/3にて溶出する部分を集め、n-ヘキサンにて洗浄し、融点 109-110℃  
 10 の目的物(XXIX) 1.32g (収率 82%)を得た。

$[\alpha]_D -34.5 \pm 0.7 (c=1.012 \text{ CHCl}_3, 25^\circ\text{C})$

IR(CHCl<sub>3</sub>,  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>) 1737, 1356, 1164, 1138.

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.89(d, J=6.8Hz, 3H), 1.00(d, J=6.8Hz, 3H), 2.00 (m, 1H),  
 3.60(s, 3H), 3.83(dd, J=5.2, 10.0Hz, 1H), 5.20(d, J=10.0Hz, 1H),

15 7.04(d, J=4.1Hz, 1H), 7.32(d, J=4.1Hz, 1H).

## 第 2 工程

化合物(XXIX) 500mg(1.4mmol)の乾燥テトラヒドロフラン 12ml 溶液に、粉末炭酸カリウム 387mg( $2 \times 1.4$ mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸 319mg( $1.5 \times 1.4$ mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 81mg( $0.05 \times 1.4$ mmol)を加え、アルゴン雰囲気下に 75℃で 48 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希  
5 釈し、1N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄した。芒硝乾燥、減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 にて溶出する部分を集め、n-ヘキサンで結晶化し、融点 122-123℃の目的物(XXX)447mg (収率 83%) を得た。

元素分析  $C_{17}H_{21}NO_5S_2$  として

10 計算値 C:53.25 H:5.52 N:3.65 S:16.72

実験値 C:53.26 H:5.50 N:3.69 S:16.63

$[\alpha]_D^{25} -21.7 \pm 0.6$  (c=1.000 DMSO 25℃)

IR(KBr,  $\nu$  max  $cm^{-1}$ ) 1735, 1605, 1505, 1350, 1167, 1136.

NMR( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.90(d, J=7.0Hz, 3H), 1.00(d, J=6.6Hz, 3H), 2.10(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.87(dd, J=5.0, 10.2Hz, 1H), 5.20(d, J=10.2Hz, 1H), 6.94  
15 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.52(d, J=9.0Hz, 2H), 7.11(d, J=4.0Hz, 1H), 7.49(d, J=4.0Hz, 1H)

### 第 3 工程

化合物(XXX) 390mg(1.01mmol)のテトラヒドロフラン 8ml、メタノール 8ml 混合溶液に 1N-苛性ソーダ 5.1ml を加え、60℃にて 6 時間加熱、攪拌した。反応  
20 液より減圧濃縮にて有機溶媒を除き、残渣を酢酸エチルで希釈した。クエン酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチル抽出、ブラインにて洗浄した。芒硝乾燥、減圧濃縮し、373mg (収率 100%) の化合物(7)を得た。物理恒数は表 4 に示した。

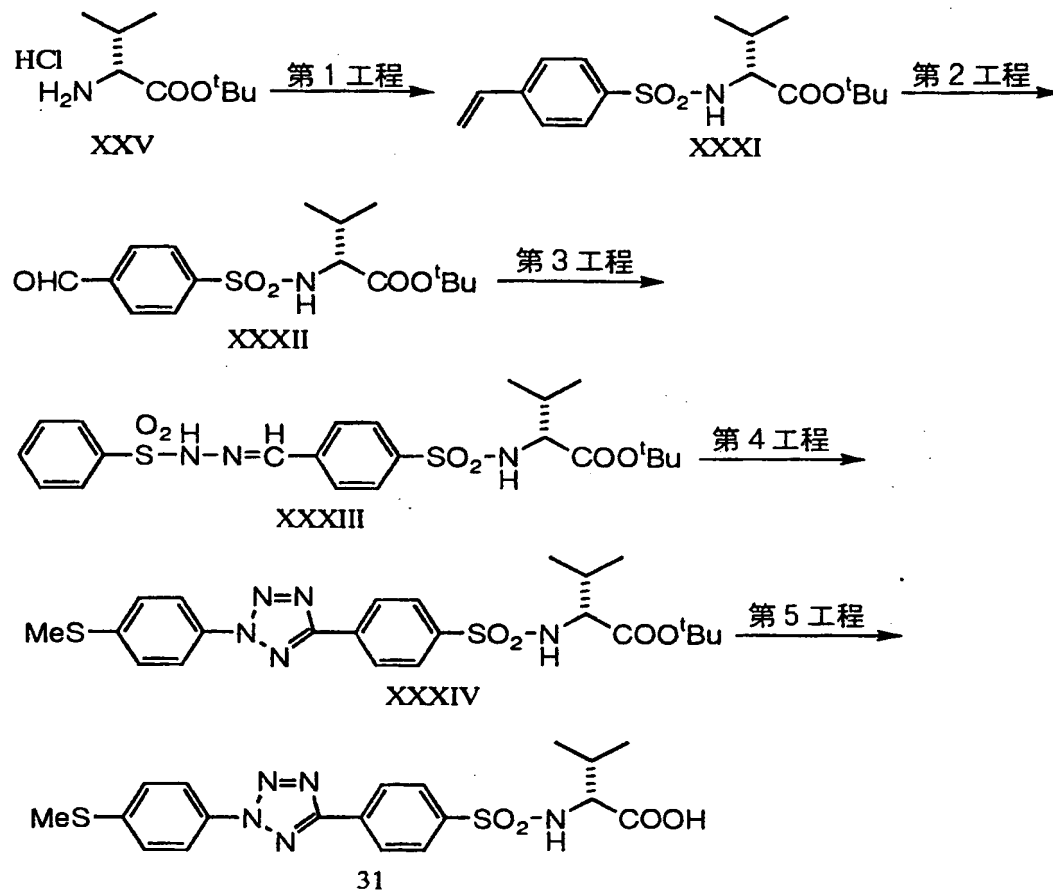
### 実施例 8 ~ 30

同様の手法で化合物(8) ~ 化合物(30)を合成した。その結果を表 4 に示  
25 した。

表 4

参考例 No.	化合物 No.	$[\alpha]_D$ (DMSO)	融点 (°C)	IR ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> ) (KBr)	不斉炭素の 配置
8	8	+23.6±0.6 (24°C, c=1.000)	226-230	3415, 1735, 1341, 1159	R
9	9		182-187	3260, 1670, 1635, 1430, 1335, 1158	R
10	10	-40.5±1.6(22°C, c =0.504 MeOH)	157.5- 158.5	3431(br), 3280, 1690, 1606, 1352, 1168	R
11	11	-38.5±1.6(22°C, c =0.502 MeOH)	140- 141.5	3423(br), 3330, 1728, 1686, 1349, 1167	R
12	12	-42.2±1.6 (23°C, c=0.505)	198-202	3422, 3301, 1749, 1362, 1152	R
13	13	-65.2±2.1 (23°C, c=0.505)	194-198	3433, 3325, 1748, 1366, 1157	R
14	14	+22.6±1.2 (27°C, c=0.504)		3390, 3303, 1746, 1609, 1322, 1156	R
15	15	-24.1±1.3 (24°C, c=0.507)	156-158	3433, 3330, 1736, 1699, 1346, 1162	R
16	16	-18.2±1.2 (27°C, c=0.506)	182-184	3297, 1701, 1606, 1346, 1162	R
17	17		168-170	3277, 1719, 1606, 1346, 1159	R
18	18	-1.2±0.9 (26°C, c=0.504)	128-131	3433, 3277, 1715, 1606, 1341, 1158	R
19	19	-2.0±0.9 (26°C, c=0.505)	222-224	3310, 1752, 1609, 1319, 1159	R
20	20		216-219	3269, 1710, 1608, 1323, 1150	R
21	21		180-186	3345, 3306, 1710, 1607, 1354, 1154	R
22	22	-2.0±0.9 (26°C, c=0.505)	219-221	3310, 1752, 1609, 1319, 1159	R
23	23		270-272	3280, 1723, 1607, 1436, 1335, 1157	R
24	24	+3.0±0.9 (27°C, c=0.501)	148-151	3493, 3240, 1714, 1329, 1162	R
25	25	-18.4±1.2 (27°C, c=0.501)	220-223	3288, 1716, 1607, 1432, 1320, 1157	R
26	26	-13.4±1.1 (27°C, c=0.507)	207-212	3431, 3279, 1709, 1607, 1343, 1163	R
27	27	-22.2±1.2 (27°C, c=0.500)	199-200	3463, 3270, 1736, 1608, 1319, 1156	R
28	28		210-212	3333, 3276, 1747, 1610, 1316, 1151	R
29	29		214-217	3426, 3357, 1714, 1608, 1330, 1152	R
30	30	+15.6±1.1 (26°C, c=0.508)	>230 decomp.	3417, 3296, 1744, 1322, 1155	R

## 実施例 4



## 第 1 工程

化合物 (XXV) 20.94g (99.8mmol) のジクロロメタン 200ml 溶液に、N-メチルホル  
 5 ホリン 22ml (2 × 99.8mmol)、次いで p-スチレンスルホニルクロリド  
 20.27g (99.8mmol) を氷冷下で加えた。室温にて 15 時間攪拌した後、2N-塩酸、5%  
 炭酸水素ナトリウム水、水で順次洗浄した。芒硝にて乾燥後、減圧濃縮して得ら  
 れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル/n-ヘキサ  
 ン/クロロホルム=1/3/1 にて溶出する部分を集め、n-ヘキサンにて洗浄し、融点  
 10 118-120℃ の目的物 (XXXI) 28.93g (収率 85%) を得た。

IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ ) 3419, 3283, 1716, 1348, 1168.

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.85(d, J=6.9Hz, 3H), 1.00(d, J=6.6Hz, 3H), 1.21(s, 9H), 2.04(m, 1H), 3.62(dd, J=9.8, 4.5Hz, 1H), 5.09(d, J=9.8Hz, 1H), 5.41(dd, J=0.5, 10.9Hz, 1H), 5.84(dd, J=0.5, 17.6Hz, 1H), 6.72(dd, J=10.9, 17.6Hz, 1H), 7.49(d, J=8.4Hz, 2H), 7.79(d, J=8.4Hz, 2H).

## 5 第2工程

化合物(XXXI) 5.09g(15mmol)のジクロロメタン 300ml 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ にて 15 分間オゾンを通じた。次いでメチルスルフィド 22ml(20 $\times$ 15mmol)を加え、80 分を要して室温にした後、減圧濃縮し、6.03g のアルデヒド体(XXXII)を得た。

IR(CHCl<sub>3</sub>,  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>): 3322, 1710, 1351, 1170.

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.85(d, J=6.9Hz, 3H), 1.00(d, J=6.9Hz, 3H), 1.22(s, 9H), 2.07(m, 1H), 3.69(dd, J=4.5, 9.9Hz, 1H), 8.01(s, 4H), 10.08(s, 1H).

## 第3工程

化合物(XXXII) 6.02g(15mmol)のエタノール 60ml、テトラヒドロフラン 15ml 混合溶液にベンゼンスルホニルヒドラジド 2.72g(1.05 $\times$ 15mmol)を加え、室温で 15 2時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/酢酸エチル=1/4 にて溶出する部分を集めた。酢酸エチルより再結晶を行い、融点  $163-164^{\circ}\text{C}$  の目的物(XXXIII) 4.44g を得た。第2工程から 60%。

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> として

20 計算値 C:53.32 H:5.90 N:8.48 S:12.94

実験値 C:53.15 H:5.87 N:8.32 S:12.82

$[\alpha]_D -11.6 \pm 1.0$  (c=0.509 DMSO  $23.5^{\circ}\text{C}$ )

IR(KBr,  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>): 3430, 3274, 1711, 1364, 1343, 1172.

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.84(d, J=6.9Hz, 3H), 0.99(d, J=6.6Hz, 3H), 1.19(s, 9H), 2.00(m, 1H), 3.63(dd, J=4.5, 9.9Hz, 1H), 5.16(d, J=9.9Hz, 1H), 7.50-7.68(m, 5H), 7.73(s, 1H), 7.78-7.84(m, 2H), 7.96-8.02(m, 2H), 8.16(brs, 1H).

## 第4工程

- 4-メチルメルカプトアニリン 0.14ml(1.11×1mmol)の 50%エタノール水溶液に濃塩酸 0.3ml を加え、内温 0～5℃にて攪拌した。これに亜硝酸ソーダ 78.4mg(1.14×1mmol)の水 1ml 溶液を加え、同温 15 分間攪拌した。一方、化合物(XXXIII) 496mg(1mmol)の乾燥ピリジン 5ml 溶液を -25℃にて攪拌し、これに先の反応液を 8 分間で加えた。さらに -15℃から室温で 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み酢酸エチルにて抽出した。2N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄後、芒硝乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/酢酸エチル=1/9 にて溶出する部分を集め、374mg (収率 74%) の目的物(XXXIV)を得た。

元素分析  $C_{23}H_{29}N_5O_4S_2 \cdot 0.3H_2O$  として

計算値 C:54.27 H:5.86 N:13.76 S:12.60

実験値 C:54.25 H:5.77 N:13.87 S:12.52

IR(KBr,  $\nu$  max  $cm^{-1}$ ) 3422, 3310, 1705, 1345, 1171.

- 15 NMR( $d_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm): 0.83(d, J=6.9Hz, 3H), 0.86(d, J=7.2Hz, 3H), 1.19(s, 9H), 2.00(m, 1H), 2.59(s, 3H), 3.54(dd, J=6.3, 9.6Hz, 1H), 7.56(d, J=8.7Hz, 2H), 8.00(d, J=8.6Hz, 2H), 8.10(d, J=8.7Hz, 2H), 8.33(d, J=9.6Hz, 2H), 8.34(d, J=8.7Hz, 2H).

## 第5工程

- 20 化合物(XXXIV)353mg のジクロロメタン 2.5ml、トリフルオロ酢酸 2.5ml 混合溶液を、室温にて 3 時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をエチルエーテルにて洗浄し、化合物(31)308mg (収率 98%) を得た。物理恒数は表 5 に示した。

## 実施例 3 2 ～ 6 2

- 同様の手法で化合物 (3 2) ～ 化合物 (6 2) を合成した。その結果を表 5 ～ 25 6 に示した。

表 5

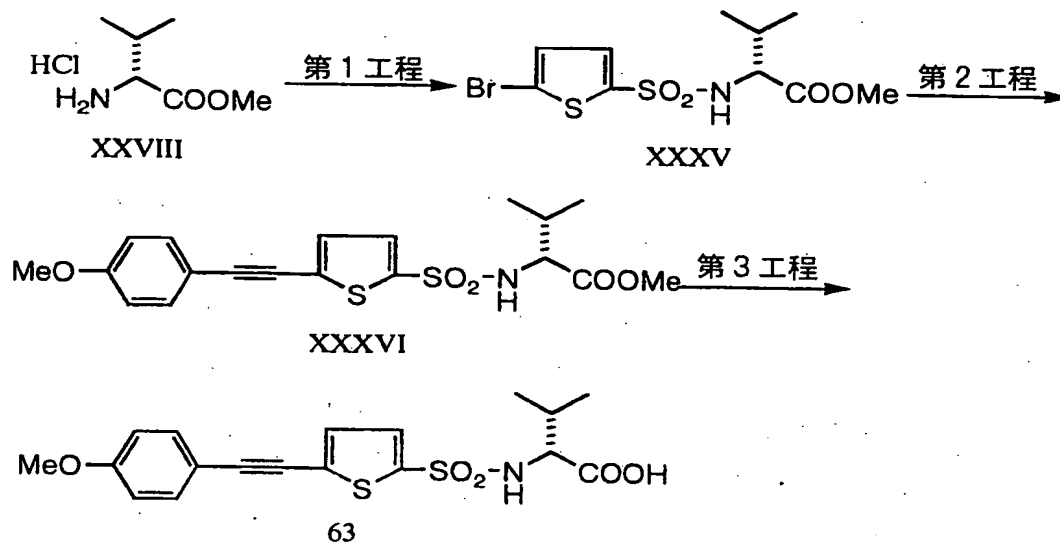
参考例 No.	化合物 No.	$[\alpha]_D$ (DMSO)	融点 (°C)	IR ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> ) (KBr)	不斉炭素 の配置
31	31		194-195	1720,1343,1166	R
32	32		215-216	3700-2200, 3278, 1634, 1337, 1160	R
33	33	-2.8±0.9 (21.5°C, c=0.499)	194-195	3700-2200, 3278, 1634, 1337, 1160	R
34	34		188-190	2500-3600, 3445, 3325, 2104, 1727, 1687, 1347, 1168	R
35	35	+17.9±1.1 (22°C, c=0.508)	195-196	3700-2200(br),3411,3271, 1749, 1719, 1331, 1165	R
36	36	+16.0±0.6 (22°C, c=1.004)	203-205	3394,1757, 1738, 1331, 1163	R
37	37	+18.7±0.6 (25°C, c=1.005)	199-201	3468,1718, 1685, 1334, 1170	R
38	38	-9.9±1.0 (24°C, c=0.503)	227-228	3422,3289,1696, 1348, 1171	R
39	39	-10.7±1.0 (24.5°C, c=0.504)	208-209	3700-2200(br),3260,1746, 1726, 1715, 1334, 1170	R
40	40	-22.9±1.2 (23°C, c=0.510)	205-207	3413,1700,1314,1157	R
41	41	-1.7±0.4 (24°C, c=1.001)	205-207	3286,1730,1343,1165	R
42	42		197-200	3255,1650,1510,1333,1165	R
43	43	-3.9±0.4 (24°C, c=1.000)	208-210	3452,3351,1715,1347,1167	R
44	44		189-191	3441,3296,1726,1686,1346, 1168	R
45	45	-33.4±1.5 (22°C, c =0.5009 MeOH)	188.5- 189.5	3432m3292,1714,1688,1347, 1165	R
46	46	-31.3±1.4 (22°C, c =0.508 MeOH)	175-177	3372,3334,3281,1730,1712, 1348,1173	R
47	47	-9.5±0.5 (24°C, c=1.003)	220-222	3446,3350, 1711,1347,1170	R
48	48	-16.1±1.1 (24°C, c=1.000)	217-219	3358,3249,1726,1336,1163	R
49	49	+1.8±0.8 (24°C, c=0.504)	217-220	3333,1697,1732,1344,1170	S
50	50		217-219	3437,3332,1732,1695,1345, 1169	S
51	51	-9.3±1.0 (25°C, c=0.504)	204-206	3289,1696,1348,1175	R

表 6

参考例 No.	化合物 No.	$[\alpha]_D$ (DMSO)	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	IR ( $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ ) (KBr)	不斉炭素 の配置
52	52	$-32.9 \pm 1.5$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.504$ )	152-154	3298, 1739, 1337, 1163	R
53	53	$-11.3 \pm 1.0$ ( $26^{\circ}\text{C}$ , $c=0.503$ )		3289, 2231, 1749, 1345, 1167	R
54	54	$-9.5 \pm 1.0$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.508$ )	192-193	3329, 1728, 1370, 1172	R
55	55	$-11.5 \pm 1.0$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.500$ )		3437, 1686, 1609, 1340, 1169	R
56	56	$-8.8 \pm 1.0$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.500$ )		3262, 1716, 1653, 1337, 1170	R
57	57	$+2.4 \pm 0.9$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.501$ )	198-200	3268, 1709, 1346, 1165	R
58	58	$-12.7 \pm 1.1$ ( $26^{\circ}\text{C}$ , $c=0.503$ )		3342, 1719, 1683, 1315, 1161	R
59	59		163-165	3214, 1756, 1724, 1345, 1164	R
60	60	$-105.4 \pm 2.9$ ( $27^{\circ}\text{C}$ , $c=0.501$ )	216-219	3334, 3165, 1740, 1341, 1162	R
61	61	$-3.8 \pm 0.9$ ( $27^{\circ}\text{C}$ , $c=0.506$ )	184-187	3190, 1744, 1512, 1313, 1148	R
62	62	$-5.0 \pm 0.9$ ( $27^{\circ}\text{C}$ , $c=0.503$ )	204-207	3285, 1717, 1652, 1604, 1425, 1342, 1169	R



## 実施例 6 3



## 第 1 工程

化合物(XXV)755mg(4.5mmol)のジクロロメタン 12ml 溶液に、N-メチルモルホリン 1.49ml(3×4.5mmol)、次いで 5-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロリド 1.24g(1.05×4.5mmol)を氷冷下に加えた。室温にて 15 時間攪拌した後 2N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄した。芒硝にて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った。酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3 にて溶出する部分を集め、n-ヘキサンにて洗浄し、融点 109-110°C の目的物(XXXV)1.32g (収率 82%)を得た。

$[\alpha]_D -34.5 \pm 0.7 (c=1.012 \text{ CHCl}_3 \text{ } 25^\circ\text{C})$

IR(CHCl<sub>3</sub>,  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>) 1737, 1356, 1164, 1138.

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.89(d, J=6.8Hz, 3H), 1.00(d, J=6.8Hz, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.83(dd, J=5.2, 10.0Hz, 1H), 5.20(d, J=10.0Hz, 1H), 7.04(d, J=4.1Hz, 1H), 7.32(d, J=4.1Hz, 1H).

## 第 2 工程

化合物(XXXV)400mg(1.12mmol)のジメチルホルムアミド 5ml 溶液に 4-メトキ

シフェニルアセチレン 222mg( $1.5 \times 1.12\text{mmol}$ )、ヨウ化銅(I)21mg( $0.1 \times 1.12\text{mmol}$ )を加えアルゴンガス雰囲気下によく脱気した。次いでビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド 39mg( $0.05 \times 1.12\text{mmol}$ )、トリエチルアミン 0.47ml( $3 \times 1.12\text{mmol}$ )を加え、再度アルゴンガス雰囲気下によく脱気した。この混合物を 50℃、アルゴン雰囲気下に 1 夜加熱、攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄した。芒硝乾燥、減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1 にて溶出する部分を集め、酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶し、融点 131-132℃の目的物(XXXVI)392mg (収率 86%)を得た。

10 分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C;55.51 H;5.25 N;3.41 S;15.60

実験値 : C;55.80 H;5.19 N;3.38 S;15.36

IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ )3268,2203,1736,1604,1524,1348,1164.

NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.90(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 1.00(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 2.00(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.86(dd,  $J=5.0, 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.21(d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H), 6.90(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.44(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.12(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.44(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H).

### 第 3 工程

化合物(XXXVI)407mg(1mmol)のテトラヒドロフラン 8ml、メタノール 8ml 混合溶液に 1N-苛性ソーダ 5.1ml を加え、60℃にて 6 時間加熱、攪拌した。反応液を減圧濃縮し有機溶媒を除き、残渣を酢酸エチルで希釈した。クエン酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチル抽出、ブラインにて洗浄した。芒硝乾燥、減圧濃縮し、化合物 (63) 373mg (収率 100%)を得た。物理恒数は表 7 に示した。

### 実施例 64 ~ 89

25 同様の手法で化合物 (64) ~ 化合物 (89) を合成した。その結果を表 7 ~ 8 に示した。

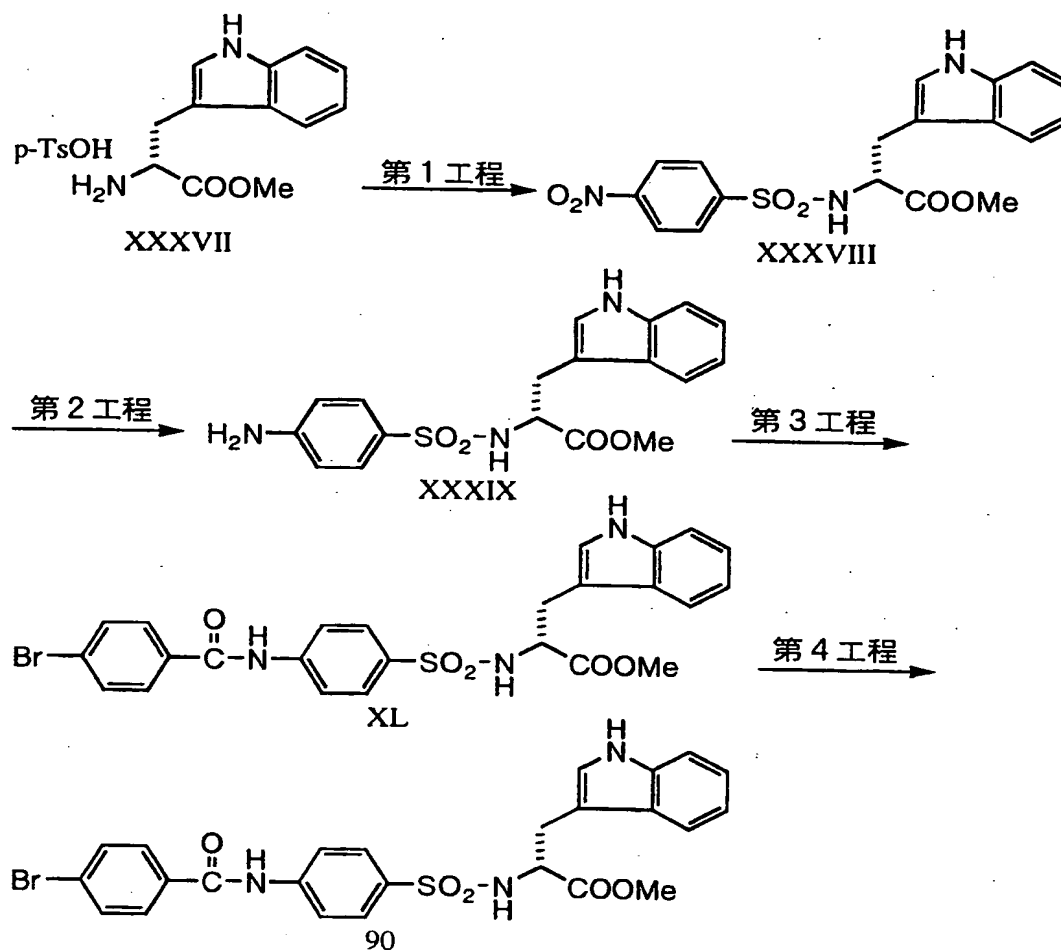
表 7

参考例 No.	化合物 No.	$[\alpha]_D$ (DMSO)	融点 (°C)	IR ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> ) (KBr)	不斉炭素 の配置
63	63		194-195	1710, 1604, 1351, 1216	R
64	64	-7.6±1.0 (25°C, c=0.503)	157-158	3268, 2208, 1712, 1430, 1414, 1350, 1163, 1143	R
65	65		191-193	3290, 3200, 1670, 1650 (Nujol)	R
66	66	-3.5±0.4 (22°C, c=1.004)	153-154	3280, 3234, 1723, 1486, 1423, 1345, 1228, 1150, 1115, 1088, 1014, 830, 811, 699	R
67	67		149-150	1695, 1334, 1184	R
68	68		180-182	1729, 1675, 1340, 1168	R
69	69			1605, 1523, 1340, 1151	R
70	70		201-202	3389, 3370, 2207, 1666, 1427, 1329, 1161	R
71	71		182-187	3260, 1670, 1635, 1335, 1160	R
72	72			3410, 2919, 2207, 1668, 1593, 1519, 1487, 1457, 1426	R
73	73	+19.8±0.6 (23°C, c=1.008)	227-229	1736, 1618, 1398, 1168	R
74	74		196-199	3408, 3381, 3296, 3264, 2218, 1676, 1642, 1605, 1590, 1568, 1556, 1516, 1457, 1425	R
75	75	-8.4±0.5 (22.5°C, c=1.005)	148-149	3329, 2209, 1703, 1351, 1167	R
76	76	+21.±0.6 (22.5°C, c=1.012)	171-173	3431, 2205, 1713, 1353, 1161	R
77	77	-6.6±0.5 (23°C, c=1.008)	208-209	3335, 2202, 1733, 1351, 1163	R
78	78	+20.1±0.6 (23°C, c=1.000)		3383, 2202, 1747, 1323, 1158	R
79	79	-15.6±0.6 (23°C, c=1.001)	156-157	3260, 2206, 1709, 1351, 1162	R
80	80			3410, 2207, 1668, 1593, 1338, 1156	R
81	81	+10.3±1.0 (26°C, c=0.504)	218-219	3459, 3384, 2208, 1720, 1338, 1159	R
82	82			3412, 3257, 2202, 1741, 1604, 1338, 1156	R
83	83	+19.9±0.6 (24°C, c=1.007)	224-226	3406, 3254, 2203, 1723, 1341, 1161	R

表 8

参考例 No.	化合物 No.	$[\alpha]_D$ (DMSO)	融点 (°C)	IR ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> ) (KBr)	不斉炭素 の配置
84	84	-8.9±0.5 (24°C, c=1.000)	204-207	3513,3227,2205,1712,1330, 1162	R
85	85	-4.6±0.5 (24°C, c=1.002)	215-217	3491,3263,2207,1720,1354, 1338,1160	R
86	86	+18.5±2.9 (26°C, c=0.205)	214-218	3402,3308,2199,1736,1380, 1344,1162	R
87	87	-12.4±1.0 (27°C, c=0.502)	158-160	3336,3166(br),2193,1735, 1698,1377,1164	R
88	88	+22.7±1.3 (25°C, c=0.500)	227-229	3600-2400(br),1736,1618, 1398,1168	R
89	89		196-199	3408,3296,2218,1676,1642, 1376,1355,1164	R

## 実施例 90



## 第1工程

- 化合物(XXXVII)5.0g(12.8 mmol)のジクロロメタン 50ml 溶液に、N-メチルモ  
 ルホリン 4.2ml(3×12.8mmol)、次いで p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド  
 3.78g(1.2×12.8mmol)を氷冷下に加えた。一夜攪拌した後、反応液を 2N-塩酸、  
 5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。芒硝にて乾燥後、減圧濃縮し  
 て得られた残渣をアセトン-n-ヘキサンより再結晶し、融点 172-174℃の目的物  
 (XXXVIII)5.05g (収率 97.8%) を得た。
- IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ ) 3417, 3281, 1745, 1529, 1353, 1168.
- NMR( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm): 2.85(dd,  $J=9.8, 14.6\text{Hz}$ , 1H), 3.08(dd,  $J=4.8, 14.4\text{Hz}$ , 1H),

3.56(s, 3H), 4.02(m, 1H), 6.84-7.30(m, 5H), 7.53(d, J=8.6Hz, 2H), 7.94(d, J=8.6Hz, 2H), 8.83(brs, 1H), 10.37(s, 1H).

$[\alpha]_D +43.5 \pm 1.6$  (c=0.508 DMSO 25°C)

## 第2工程

- 5 化合物(XXXVIII) 5.0g のメタノール 50ml、ジメチルホルムアミド 10ml の混合溶液に、10%-パラジウム-炭素 1g を加え室温で1時間水素添加した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム-エチルエーテルで再結晶し、融点 158-160°C の目的物(XXXIX) 3.43g (収率 74.1%) を得た。

IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ ) 3468, 3378, 3283, 1737, 1623, 1596, 1335, 1320, 1155.

- 10 NMR( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm): 2.85(dd, J=6.6, 14.2Hz, 1H), 3.00(dd, J=8.2, 14.2Hz, 1H), 3.30(s, 3H), 3.86(m, 1H), 5.93(s, 2H), 6.56(d, J=8.8, 2H), 6.90-7.10(m, 3H), 7.20-7.38(m, 2H).

$[\alpha]_D +10.1 \pm 1.0$  (c=0.503 DMSO 25°C)

## 第3工程

- 15 化合物(XXXIX) 500mg (1.3mmol) のジクロロメタン 13ml 溶液に、N-メチルモルホリン 0.29ml (2 × 1.3mmol)、次いで p-ブロモベンゾイルクロリド 371mg (1.3 × 1.3mmol) を氷冷下に加え、室温にて一夜攪拌した。反応液にメチルエチルケトンを加え、2N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。芒硝にて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をアセトン-n-ヘキサンより再結晶し、融点 215-218°C の目的物(XL) 720mg (収率 100%) を得た。

IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ ) 3397, 3330, 1787, 1732, 1668, 1348, 1337, 1157.

- 20 NMR( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm): 2.90(dd, J=8.0, 13.4Hz, 1H), 3.33(s, 3H), 3.06(dd, J=7.0, 14.8Hz, 1H), 3.97(dt, J=8.2, 8.2Hz, 1H), 6.90-7.10(m, 3H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.62(d, J=8.8Hz, 2H), 7.78(d, J=8.4Hz, 2H), 7.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.93(d, J=8.8Hz, 2H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.39(d, J=8.8Hz, 1H), 10.59(s, 1H).

$[\alpha]_D -1.9 \pm 0.8$  (c=0.51 DMSO 25°C)

## 第4工程

化合物(XL)807mgのジメチルスルホキシド6ml溶液に、1N-水酸化カリウム2.9mlを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、2N-塩酸を加えて酸性にした。析出晶を水洗し、化合物(90)720mg(収率78.7%)を得た。

5. 物理恒数は表9に示した。

## 実施例91～94

同様の手法で化合物(91)～化合物(94)を合成した。その結果を表9に示した。

表9

参考 例 No.	化合 物 No.	$[\alpha]_D$	融点 (°C)	IR ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> ) (KBr)	不斉炭 素の配 置
90	90	+3.0±0.9 (25 °C, c =0.501)	215- 218	2800-3640, 3328, 1727, 1668, 1590, 1514, 1316, 1154	R
91	91		211- 213	1719, 1629, 1340, 1156	R
92	92		170- 175	1730, 1651, 1603, 1333, 1161	R
93	93		242- 244	2840-3600, 3346, 1752, 1726, 1656, 1610, 1324, 1160	R
94	94		235- 235.5	2550-3600, 3318, 1742, 1667, 1591, 1334, 1161	R

10

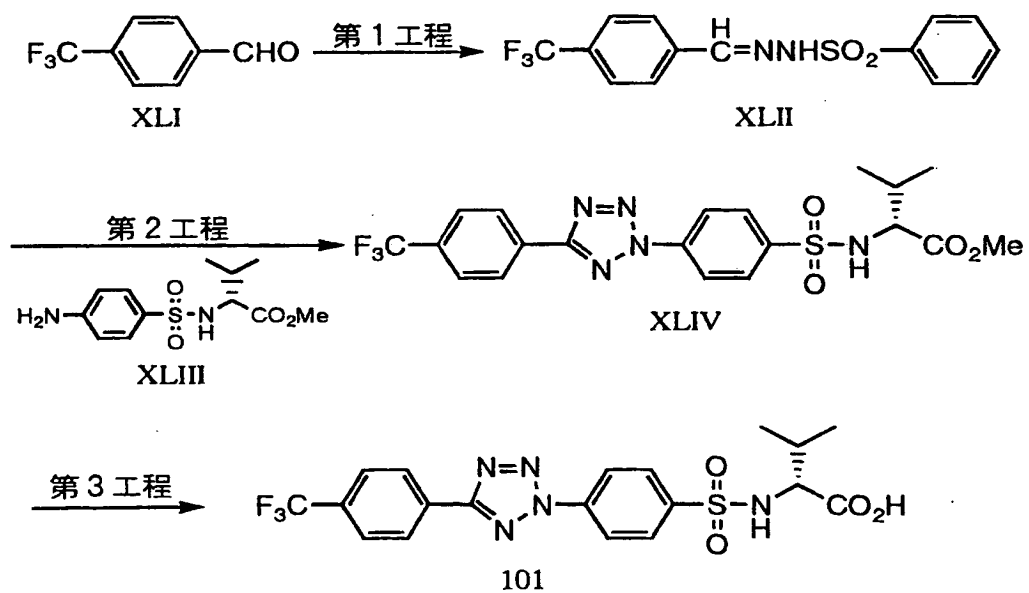
## 実施例95～100

WO 97/27174および上記と同様の方法を用いて、化合物(95)～化合物(100)を合成した。その結果を表10に示した。

表 1 0

参考 例 No.	化 合 物 No.	$[\alpha]_D$	融点 (°C)	IR ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> ) (KBr)	不斉炭 素の配 置
95	95	-29.4 ± 1.4 ( 25 °C , c =0.504)	166- 169	3437, 1737, 1376, 1162	R
96	96	-32.0 ± 1.4 ( 25 °C , c =0.503)	178- 179	3280, 1702, 1351, 1165	R
97	97	-9.2 ± 1.0 ( 25 °C , c =0.503)	184- 186	3282, 1711, 1354, 1164	R
98	98		220- 223	3202, 1748, 1707, 1376, 115 6	R
99	99	-9.9 ± 1.0 ( 26 °C , c =0.504)	227- 230	3258, 1725, 1352, 1159	R
100	100	-6.2 ± 0.9 ( 24 °C , c =0.503)	203- 205	3437, 3318, 1709, 1343, 116 2	R

## 実施例 1 0 1





## 第 1 工程

ベンゼンスルホニルヒドラジド 1.722 g (10 mmol)と化合物 (XLI) 1.43 ml (1.05 × 10 mmol)のエタノール 20 ml、テトラヒドロフラン 2 ml 混合溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、  
5 芒硝にて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化し、融点 142-144 °C の化合物 (XLII) 2.873 g (収率 87.5%)を得た。

IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ ) 3431, 3178, 1325, 1169, 1123.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.51-7.72 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 8.24  
10 (br s, 1H).

元素分析 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ )として

計算値 : C;51.22, H;3.38, F;17.36, N;8.53, S;9.77

実験値 : C;51.22, H;3.38, F;17.50, N;8.59, S;9.69

## 第 2 工程

15 化合物 (XLIII) 572 mg (2 mmol)の 50%エタノール水溶液 20 ml に濃塩酸 0.84 ml を加え、内温 0-5 °C にて攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム 168 mg (1.2 × 2 mmol)の水 3 ml 溶液を加え、同温で 20 分間攪拌した。一方、化合物 (XLII) 657 mg (2 mmol)のピリジン 20 ml 溶液を -25 °C にて攪拌した。これに先の反応液を加え、同温で 1 時間、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽  
20 出し、有機層を 2N HCl、1N 水酸化カリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、芒硝にて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール = 50/1 にて溶出する部分を集め、アセトン/ヘキサンにて再結晶し、融点 189-191 °C の化合物 (XLIV) 637 mg (収率 65.9%)を得た。

25 IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ ) 3282, 1735, 1350, 1328, 1165, 1127.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.90 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 2.10

(m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.85 (dd,  $J = 4.8, 9.9$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.36-8.42 (m, 4H).

$[\alpha]_D + 3.9 \pm 0.9$  ( $c = 0.512$ , DMSO, 25 °C)

元素分析 ( $C_{20}H_{20}F_3N_5O_4S$ )として

5 計算値 : C;49.69, H;4.17, F;11.79, N;14.49, S;6.63

実験値 : C;49.52, H;4.17, F;11.73, N;14.50, S;6.66

### 第3工程

化合物 (XLIV) 637 mg (1.32 mmol)のテトラヒドロフラン 8 ml、メタノール 8 ml 混合溶液に 1N 水酸化カリウム水溶液を加え、60 °C で終夜攪拌した。

10 反応液を 2N 塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、芒硝にて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトン／ヘキサンにて再結晶し、融点 198-200 °C の化合物 (101) 585 mg (収率 94.4%)を得た。物理恒数を表 11 に示した。

### 実施例 102 ~ 121

15 同様の手法で化合物 (102) ~ 化合物 (121) を合成した。その結果を表 11 に示した。

表 1 1

参考例 No.	化合物 No.	$[\alpha]_D$	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	IR ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) (KBr)	不斉炭素 の配置
101	101	$-4.2 \pm 0.9$ ( $27^{\circ}\text{C}$ , $c=0.506$ )	203-208	3430, 3290, 1701, 1610, 1344, 1164	R
102	102	$-9.1 \pm 1.0$ ( $26^{\circ}\text{C}$ , $c=0.504$ )	224-226	3409, 3329, 1741, 1610, 1590, 1321, 1163	R
103	103	$-17.4 \pm 1.1$ ( $27^{\circ}\text{C}$ , $c=0.506$ )	243-245	3335, 1725, 1348, 1168	R
104	104	$-7.7 \pm 1.0$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.504$ )	198-200	3270, 1746, 1326, 1160	R
105	105		190-192	3339, 3287, 1719, 1690, 1350, 1167 (Nujol)	R
106	106	$-9.4 \pm 1.0$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.500$ )	204-205	3317, 3232, 1762, 1746, 1379, 1161 (Nujol)	R
107	107	$-11.7 \pm 1.0$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.505$ )	186-187	3302, 3215, 1762, 1746, 1378, 1161 (Nujol)	R
108	108	$-2.2 \pm 0.8$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.505$ )	187-189	3184, 1739, 1322, 1146 (Nujol)	R
109	109	$+31.9 \pm 1.4$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.502$ )	125-126	3384, 3268, 1761, 1712, 1332, 1159 (Nujol)	R
110	110		188-190	3182, 1739, 1322, 1146 (Nujol)	S
111	111	$+33.7 \pm 1.5$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.504$ )	113-115	3286, 1732, 1683, 1328, 1162 (Nujol)	R
112	112	$+7.8 \pm 1.0$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.502$ )	179-181	3293, 1713, 1348, 1145 (Nujol)	S
113	113	$-6.8 \pm 0.9$ ( $25^{\circ}\text{C}$ , $c=0.504$ )	153-154	3179, 1741, 1709, 1324, 1146 (Nujol)	R
114	114		194-195	3269, 1709, 1351, 1152 (Nujol)	R
115	115		191-192	3445, 3288, 1719, 1670, 1595, 1450, 1350, 1163	R
116	116		199-201	3316, 2962, 1715, 1341, 1156	R
117	117		155-157	3272, 1709, 1350, 1152	R
118	118	$-7.9 \pm 1.0$ ( $26^{\circ}\text{C}$ , $c=0.504$ )	187-189	3316, 1744, 1309, 1161	R
119	119	$-8.0 \pm 1.0$ ( $26^{\circ}\text{C}$ , $c=0.503$ )	185-188	3284, 1726, 1370, 1167,	R
120	120	$-9.1 \pm 1.0$ ( $26^{\circ}\text{C}$ , $c=0.504$ )	194-196	3313, 1739, 1343, 1164	R
121	121	$-9.6 \pm 1.0$ ( $26^{\circ}\text{C}$ , $c=0.502$ )	191-193	3263, 1746, 1329, 1159	R

## 試験例

## 試験例 1

- 5 週齢のSlc-Wistar系雄性ラットを室温25℃、湿度40～60%、  
明暗サイクル12時間の条件下で固形飼料（CA-1，日本クレア製）と水道水  
5 を自由に摂取させ、1週間の予備飼育を行った。その後、ラットをステンレス製  
代謝ケージに個別に収容し、7週齢（体重150～180g）で実験に使用した。  
E-30モノクローナル抗体（日本腎臓学会誌 36巻，1994年，p-10  
6）を100μg/0.4ml/ラットとなるように生理的食塩水で希釈し、ラ  
ット尾静脈より投与した。化合物（2）を5%アラビアゴム溶液に懸濁し、E-  
10 30投与2時間前に100mg経口投与し、以後1日に1回100mgを連続投  
与した。被験化合物投与後直ちにラットをステンレス製代謝ケージに個別に収容  
し、24時間尿を採取した。採取した尿は、尿量測定後、室温で3000rpm、  
10分間遠心分離し、上清を尿中蛋白排泄量の測定に用いた。尿中蛋白はピロガ  
ロールレッド法（マイクロTP-テストワコー，和光純薬製）を用いて測定した。  
15 実験開始2日後の尿中蛋白排泄量を薬剤無処置群に対して比較し、阻害率を算定  
した。その結果を表11に示した。化合物（1）および化合物（3）～（121）  
についても同様に実験を行い、その結果を表12に示した。また、実験開始日か  
ら最終日までの尿中蛋白排泄量の推移を薬物無処置群とともに図1に示した。

表 12

化合物 No.	阻害率 (%)	化合物 No.	阻害率 (%)
1	44.6	63	36.0
2	31.1	64	36.7
3	28.9	65	37.6
4	56.3	66	31.3
5	21.6	67	13.5
6	27.1	69	25.5
7	48.0	70	25.8
8	14.4	71	30.4
9	30.5	72	21.1
10	2	73	14
11	12.2	80	21.1
12	33.4	81	9
13	17.8	82	22.8
16	32	84	26.6
24	11.5	86	34
26	10.7	88	25.6
31	40.9	89	36.5
32	56.5	90	31.2
33	25.5	91	52.0
35	50.7	92	54.3
36	22.1	93	29.3
37	33.6	94	21.5
38	29.4	95	21
39	49.7	101	29
40	10.2	104	27
41	16	108	35
44	19	114	2.7

実験最終日（５日後）にペントバルビタールで麻酔下に開腹し、採血後に腎臓を摘出、１０％ホルマリン液またはメタカルン溶液で固定した。ホルマリン液で固定した試料はパラフィン切片を作成後、過ヨウ素酸シッフ染色を施し、光学顕微鏡で観察した。

- 5      また、メタカルン溶液で固定した試料はパラフィン切片を作成後、PCNAに対する抗体（抗PCNAマウスIgG）で免疫染色を行い、細胞周期のS期にあるPCNA陽性糸球体構成細胞数を測定した。その結果を図２に示した。

- 10      実験最終日（５日後）に血液を採取し血中尿素窒素濃度および血漿クレアチニン濃度を測定した。血中尿素窒素濃度については、クレアチニンテストワコー（和光純薬製）を用いて測定した。その結果を図３に示した。血漿クレアチニン濃度については尿素窒素B-テストワコー（和光純薬製）を用いて測定した。その結果を図４に示した。

#### 試験例２

- 15      ４週齢のWistar系雄性ラットの糸球体より調製したメサングウム細胞を96穴プレートに1穴あたり1000個の細胞を蒔き、20％ウシ胎児血清含有RPMI培地で24時間培養した。20時間、44時間後に1穴あたり10万dpmの<sup>3</sup>H-チミジンを添加し、4時間後に細胞を洗浄した。細胞を0.1％SDS、0.1mg/mlデオキシコーレートで溶解し、液体シンチレーションカウンタで放射活性を測定することにより、<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを測定し、  
20      取り込み率を算定した。その結果を図５に示した。

- 図１および表１２から、検体投与群においては有意に尿中蛋白排泄量が抑制されていることがわかった。尿中蛋白排泄量は、糸球体障害時に増加することが知られており（ヒトにおいても同じ）、糸球体機能不全のよい指標となる。尿中蛋白排泄量はE-30投与後著しく増加し、抗体投与されたラットにおいて腎機能  
25      の低下を示した。検体投与群においては有意に尿中蛋白の排泄が抑制されており、このことから、検体化合物が糸球体障害の予防または治療剤として有効に機能す

ることがわかる。

図 2 から、検体投与群においては細胞増殖が抑制されていることがわかった。抗体投与 5 日後に、糸球体内ではメサンギウム細胞の異常増殖が見られる（光学および電子顕微鏡による観察）。この増殖中の細胞は、細胞周期の S 期に発現する PCNA を免疫組織化学法で染色することにより同定することができる。従って、無処置群と検体投与群について糸球体 1 個あたりの陽性細胞数を比較することにより上記のような知見を得た。

図 3 から、検体投与群においては血中尿素窒素濃度が有意に抑制されていることがわかった。このことから、検体投与群においては腎機能（糸球体濾過機能）の低下が抑制されており、結果として検体化合物が糸球体障害の予防または治療剤として有効に機能することがわかる。

図 4 から、検体投与群においては血漿中クレアチニン濃度が有意に抑制されていることがわかった。このことから、検体投与群においては腎機能（糸球体濾過機能）の低下が抑制されており、結果として検体化合物が糸球体障害の予防または治療剤として有効に機能することがわかる。

図 5 から、血清刺激によるメサンギウム細胞増殖に対し、検体濃度依存的に細胞増殖が抑制されていることがわかった。ここでは、上記の図 2 より得た細胞増殖の抑制作用が、メサンギウム細胞への直接作用かどうかを確認した。

以上の結果から、本発明により見出された化合物群は、糸球体障害に伴って起こる尿中蛋白排泄量の増加を抑制し、大半の糸球体障害で認められるメサンギウム細胞増殖に対しても、抑制効果を示すことが明らかになった。ここで用いられている実験モデルで起こる病態は、ヒトの糸球体腎炎および糖尿病性腎症に共通しているものである。従って、本発明により見出された化合物群は糸球体腎炎と糖尿病性腎症の予防または治療剤として有用である。

## 25 試験例 3 MMP-9、MMP-2 の阻害活性測定方法

酵素活性の測定は C. Graham Knight, Frances Willenbrock and Gillian

Murphy : A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases : FEBS Lett., 296, (1992), 263-266、の方法に準じた。

MMP-9 は Y.Okada et al.(Yasunori Okada,Yukio Gonoji, Katsumi  
5 Naka,Katsuro Tomita,Isao Nakanishi,Kazushi Iwata,Kyoko Yamashita,and  
Taro Hayakawa. Matrix metalloproteinase 9(92-kDa gelatinase/type IV  
collagenase) from HT1080 human fibrosarcoma cells. Purification and  
activation of the precursor and enzymic properties J.Biol.Chem  
1992,267,21712-21719)及びその他の方法(① Yasunori Okada, Tatsuhisa  
10 Morodomi, Jan J.Englind, ko Suzuki, Atsushi Yasui, Isao Nakanishi Guy  
salvesen and Hideaki Nagase, Matrix metalloproteinase 2 from human  
rhumatoid synovial fibroblasts. Purification and activation of the precursor  
and enzymic properties. Eur.J.biochem. 1990,194,721-730 ② Robin  
V.Ward, Rosalind M.Hembry, John J.Reynolds and Gillian Murphy The  
15 purification of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 from its 72kDa  
progelatinase complex. Biochem.J 1991,278,179-187)を組み合わせ、単離・  
精製した。即ち、Human fibrosarcoma ATCC HT1080 を 10% Fetal calf serum  
(FCS)を含む Dulbecco's Modified Medium (DMEM)で 37°C、48hrs (5%)  
培養し Confluent にする。Confluent Cell は FCS を除いた DMEM で更に培養  
20 を行なう (2nd)。この培養時 MMP-9 を得る為には DMEM 中に 50ng/ml の  
Phorbol-12-myristate-13-acetate (TPA)を加える。TPA 処理培養液を遠心し  
(3000 rpm、15 min)、上清を限外濾過 (UP-20、Toyo-Roshi)で 約 450ml  
に濃縮した。この濃縮物を Gelatin-Sepharose、Concanavalin A-Sepharose にて  
精製を行なう。次に、MMP-9 画分を透析、限外濾過 (UP-20、Toyo-Roshi)で  
25 濃縮し、Sephacryl S-200、Green A matrix に吸着溶出し TIMP との分離を行な  
う。次いで、Procollagenase を TPCK-Trypsin (Final conc. 3  $\mu$ g/50  $\mu$



React.Mix) で活性化してアッセイに使用する。

MMP-2 は(株)ヤガイ (山形県山形市富神台 8 番地) より購入し使用した。

基質である MOCac-Pro-Leu-Gly-Leu-AzPr(Dnp)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> はペプチド研究所(大阪府箕面市)から購入した。基質は 1mM/ DMSO 溶液を保存溶液として調製する。

反応に用いる Buffer は 50mM Tris-HCl (pH7.5)、10mM CaCl<sub>2</sub>、0.3M NaCl、0.005% Brij35、0.01% NaN<sub>3</sub>である。

(MMP-9 の阻害試験): 試験化合物 1.0μl と、酵素液 0.08μl 相当が入った反応 Buffer 48.0μl の混合物 49.0μl を室温で 60 分予備反応した後、基質 1.0μl を加え、室温 60 分の後、3%酢酸水溶液を 100μl 加え反応を停止させ、Ex320nm、Em405nm の蛍光強度測定をする(測定器: Labsystems 社製、Fluoroskan Ascent)。

(MMP-2 の阻害試験): 試験化合物 1.0μl と、酵素液 0.05μl 相当が入った反応 Buffer 48.0μl の混合物 49.0μl を室温で 60 分予備反応した後、基質 1.0μl を加え、室温 60 分の後、3%酢酸水溶液を 100μl 加え反応を停止させ、Ex320nm、Em405nm の蛍光強度測定をする(測定器: Labsystems 社製、Fluoroskan Ascent)。

阻害強度 (IC<sub>50</sub>) は以下の実験から求めた。

阻害剤のアッセイは 1 つの化合物(阻害剤)について次の 4 つのアッセイを行う。

- (A) 基質(合成基質)、酵素(MMP-9 又は MMP-2)、阻害剤
- (B) 基質(合成基質)、阻害剤
- (C) 基質(合成基質)、酵素(MMP-9 又は MMP-2)
- (D) 基質(合成基質)

それぞれについて蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

$$\text{阻害(\%)} = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

IC<sub>50</sub> は阻害 (%) が 50 % になる濃度を示す。結果を表 13 に示す。

表 1 3

化合物 No.	IC <sub>50</sub> (MMP-2) ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> (MMP-9) ( $\mu$ M)
87	0.003687	0.01
95	0.0107	0.019
96	0.0015	0.0362
97	0.01557	0.1360
98	0.0953	0.787
99	0.00459	0.04926
103	0.00612	0.0278
104	0.00202	0.01867
105	0.04137	0.3042
106	0.02827	0.1037
107	0.00351	0.00825
108	0.00992	0.0312
109	0.00471	0.0132
110	0.0257	0.0947
111	0.01069	0.1042
112	0.02842	0.1263
113	0.005701	0.07179
114	0.02778	0.3161
115	0.181	4.61
116	0.01224	0.09401
117	0.002619	0.03098
118	0.002159	0.06161
119	0.001693	0.04549
120	0.0009195	0.005815
121	0.000561	0.148

## 製剤例

## 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

5	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		HPC-L	16 mg
			<hr/> 1000 mg

- 10 式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に HPC-L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

## 製剤例 2

- 15 以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

20	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	79 mg
		コーンスターチ	10 mg
		ステアリン酸マグネシウム	1 mg
			<hr/> 100 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

## 25 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 ( I ) で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	HPC-L	3 mg

5

150 mg

式 ( I ) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

## 10 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 ( I ) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg

15

150 mg

式 ( I ) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

20

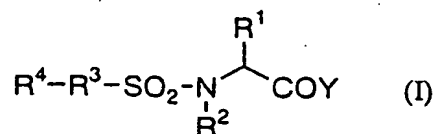
## 産業上の利用可能性

本発明に係るスルホンアミド誘導体は、糸球体障害 (特に糸球体腎炎、糖尿病性腎症) の発症進展を抑制し、治療剤または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。

25

## 請求の範囲

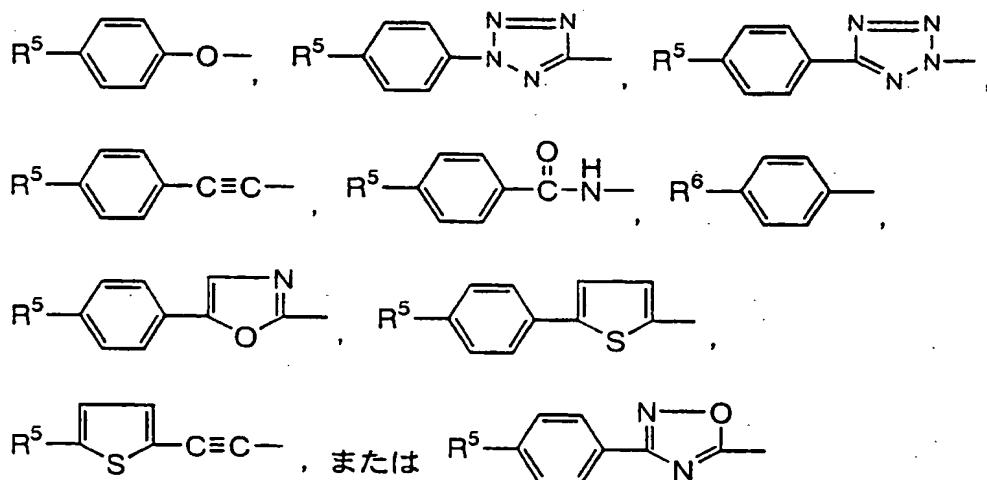
## 1. 一般式 (I) :



- 5 [式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

$\text{R}^3$ は1, 4-フェニレンまたは2, 5-チオフェンジイル；

- 10  $\text{R}^4$ は式：

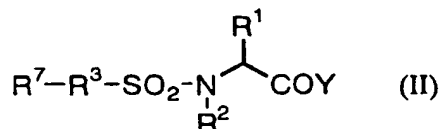


- (式中、 $\text{R}^5$ は水素原子、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、シクロアルキル、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル、アリール
- 15 オキシ、置換されていてもよいアミノ、グアニジノ、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アシル、アシルオキシ、-CON

$R^A R^B$ 、 $-N(R^C)COR^D$  (式中、 $R^A$ 、 $R^B$ 、および  $R^C$  は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたはアラルキル； $R^D$  は低級アルキル、アリールまたはアラルキル)、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよいヘテロアリール；

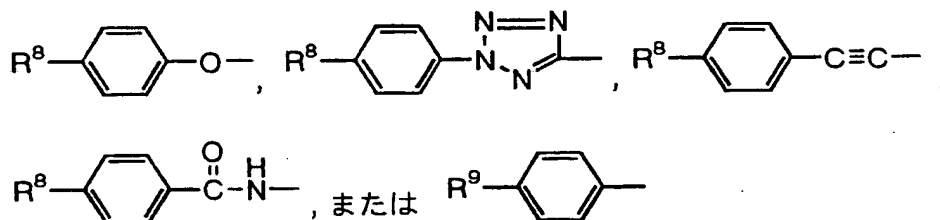
- 5  $R^6$  は置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、フェニル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよいヘテロアリール) で表わされる基；
- 10 Y は  $NHOH$  または  $OH$  である] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

2. 一般式 (II) :



- 15 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  は前記と同意義；

$R^7$  は式：



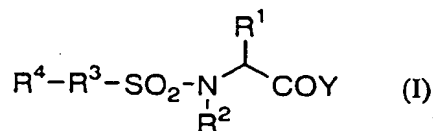
- (式中、 $R^8$  は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、シクロアルキル、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル、アリールオキシ、置換されていてもよいアミノ、グアニジノ、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケ
- 20

ニル、低級アルキニル、アルカノイル、アシルオキシ、または置換されていてもよいヘテロアリール；

R<sup>9</sup>は置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、またはフェニル)で表わされる基；

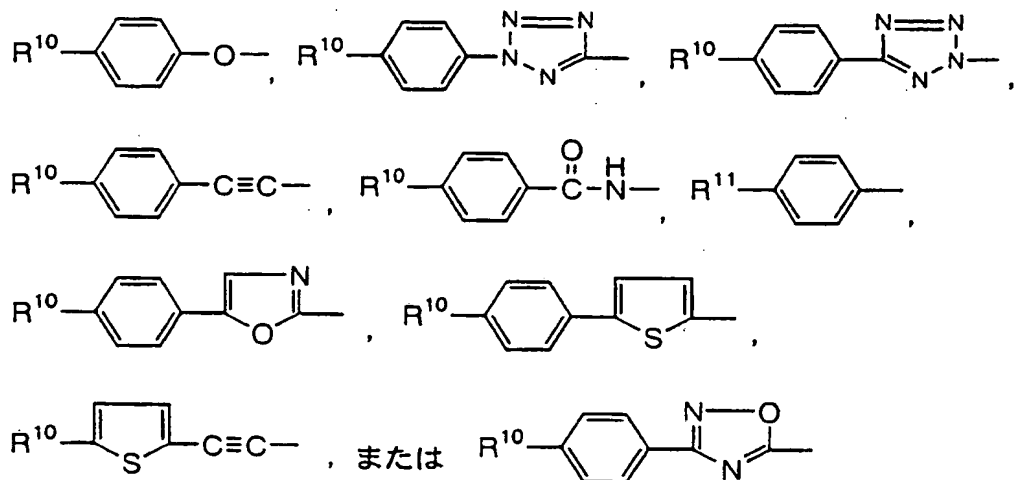
- 5 YはNH<sub>2</sub>OHまたはOHである]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

3. 一般式 (I)：



- 10 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は前記と同意義；

R<sup>4</sup>は式：



- (式中、R<sup>10</sup>は水素原子、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよい非芳香族複素環基；
- 15

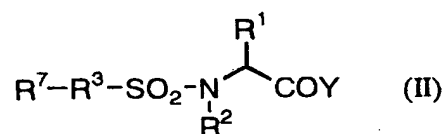
R<sup>11</sup>は置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルチオ、ハロゲン、置換

されていてもよいアミノ、フェニル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよいヘテロアリール)で表わされる基；

YはNHOHまたはOHである]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する

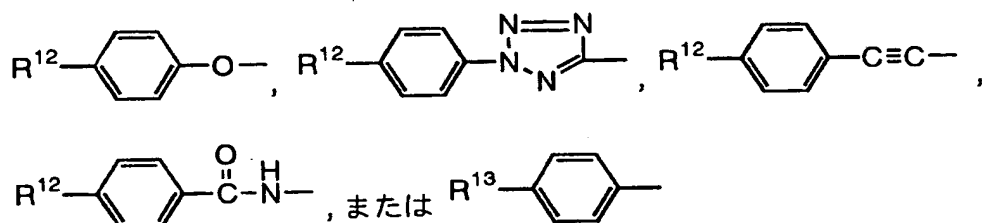
5 糸球体障害治療または予防剤。

4. 一般式 (II) :



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は前記と同意義；

$R^7$ は式：



10

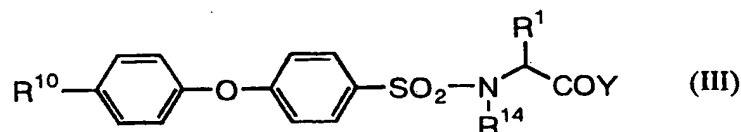
(式中、 $R^{12}$ は水素原子、ハロゲン、ニトロ、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、または低級アルキルチオ；

$R^{13}$ は置換されていてもよい低級アルキルまたはフェニル)で表わされる基；

YはNHOHまたはOH]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれら

15 の製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

5. 一般式 (III) :

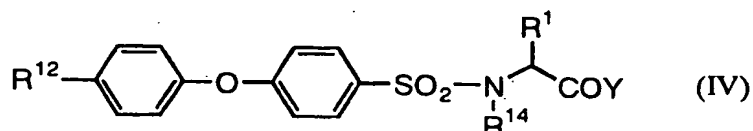


(式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ およびYは前記と同意義； $R^{14}$ は水素原子または低級アルキ



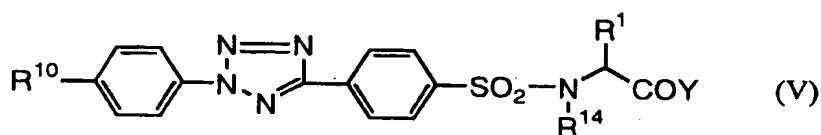
ルを表わす。)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

6. 一般式 (IV) :



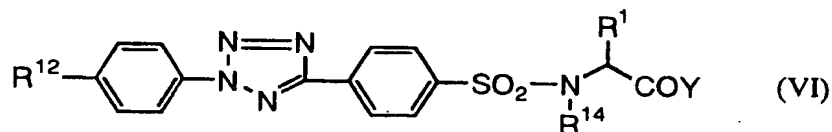
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

7. 一般式 (V) :



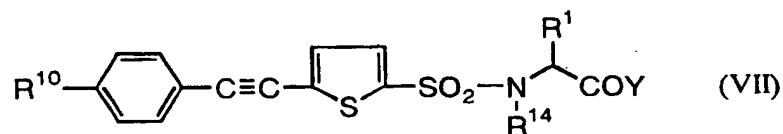
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

8. 一般式 (VI) :



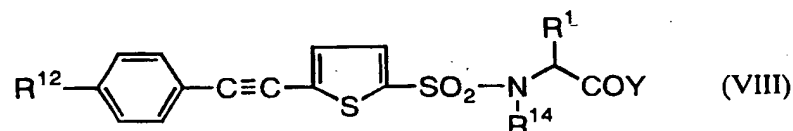
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

9. 一般式 (VII) :



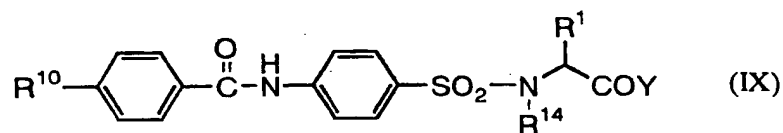
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

5 10. 一般式(VIII) :



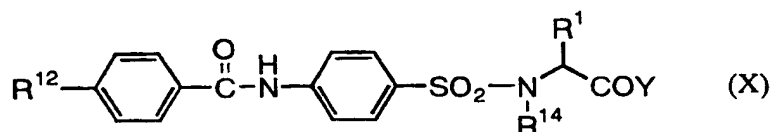
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

10 11. 一般式(IX) :



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

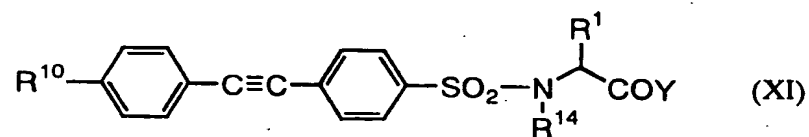
15 12. 一般式(X) :



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有

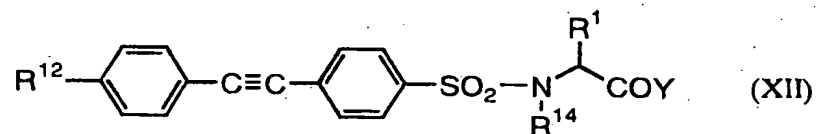
効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

13. 一般式 (XI) :



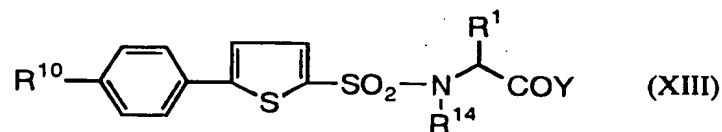
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その  
5 光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有  
効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

14. 一般式 (XII) :



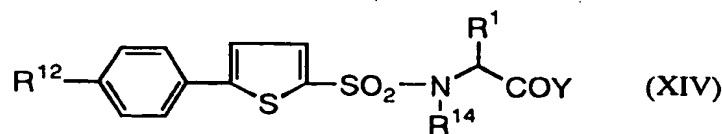
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その  
10 光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有  
効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

15. 一般式 (XIII) :



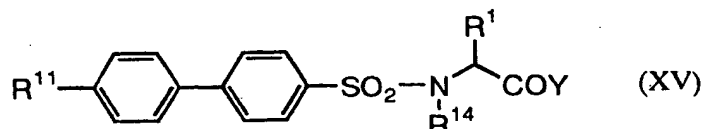
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その  
15 光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有  
効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

16. 一般式 (XIV) :



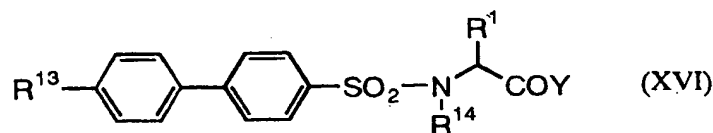
(式中、 $R^1$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

17. 一般式(XV) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

18. 一般式(XVI) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

19.  $R^1$ が水素原子、メチル、i-プロピル、i-ブチル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよい(インドール-3-イル)メチル、またはフェニルアミノカルボニルエチルである請求項1~18のいずれかに記載の糸球体障害治療または予防剤。

20.  $R^1$ がi-プロピル、ベンジル、または(インドール-3-イル)メチルである請求項1~18のいずれかに記載の糸球体障害治療または予防剤。

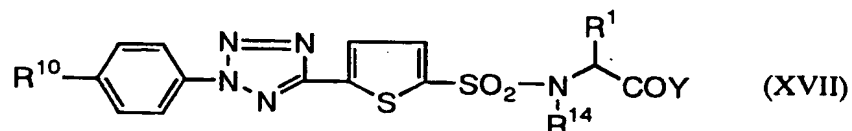
21.  $R^2$ および $R^{14}$ が水素原子である請求項1~20記載の糸球体障害治療または予防剤。

22. YがOHである請求項1~21の糸球体障害治療または予防剤。

23. 糸球体障害が糸球体腎炎である請求項1～22に記載の治療または予防剤。

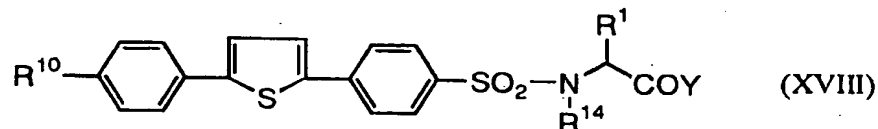
24. 糸球体障害が糖尿病性腎症である請求項1～22に記載の治療または予防剤。

25. 一般式 (XVII) :



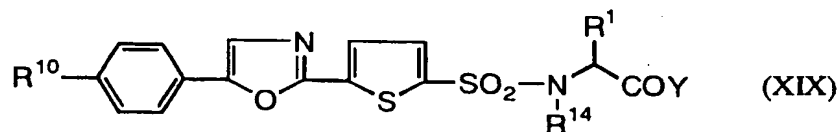
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

26. 一般式 (XVIII) :



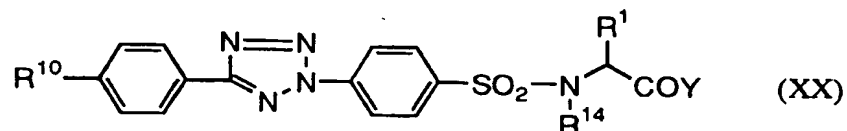
10 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

27. 一般式 (XIX) :



15 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

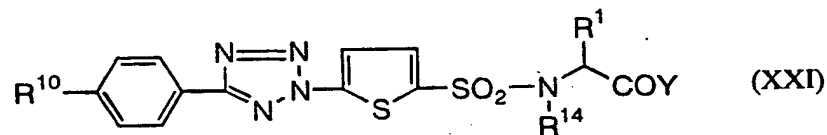
28. 一般式 (XX) :



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その

光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

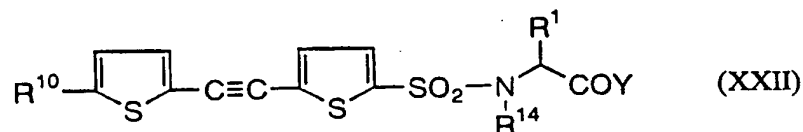
29. 一般式 (XXI) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その

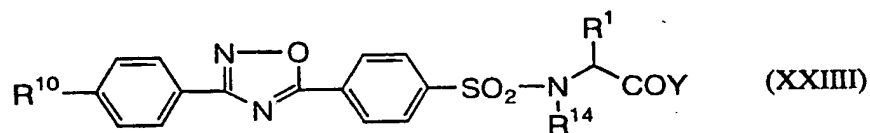
5 光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

30. 一般式 (XXII) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その  
光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

10 31. 一般式 (XXIII) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その  
光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

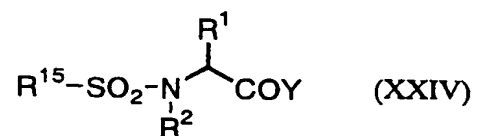
32. 請求項25～31のいずれかに記載の化合物を含有する医薬組成物。

15 33. 請求項25～31のいずれかに記載の化合物を含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

34. 請求項25～31のいずれかに記載の化合物を含有するコラゲナーゼ阻害剤。

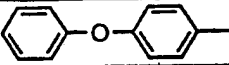
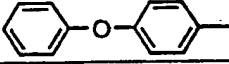
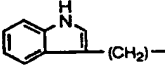
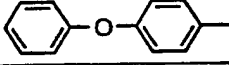
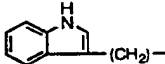
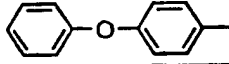
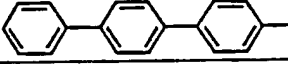
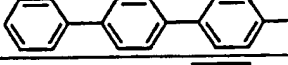
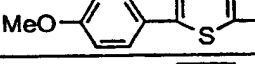
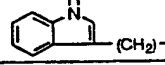
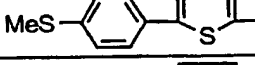
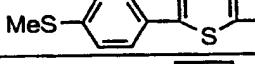
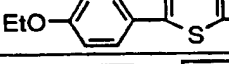



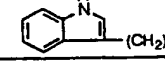


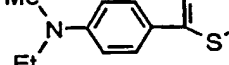
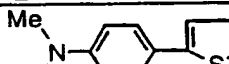

35. 請求項25～31のいずれかに記載の化合物を含有する糸球体障害治療  
20 たは予防剤。

36. 一般式 (XXIV) :



(式中、各置換基の組み合わせは以下のとおり)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する系球体障害治療または予防剤。

表 1

化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
1	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
2	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	Me	
3	OH		H	
4	NHOH		H	
5	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
6	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
7	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
8	OH		H	
9	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
10	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
11	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
12	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
13	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
14	OH		H	
15	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
16	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
17	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
18	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	

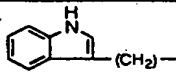


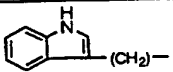
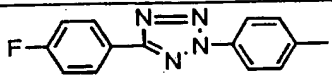
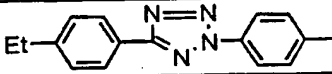
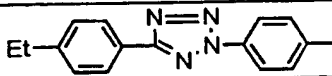
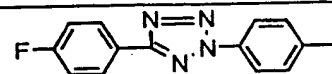
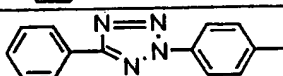
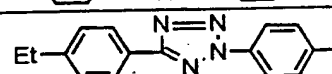
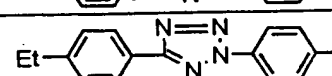
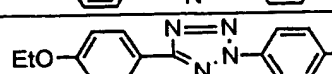
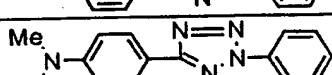
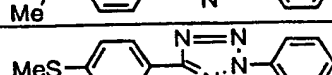
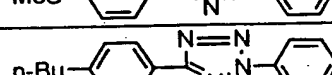
化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
19	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
20	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
21	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
22	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
23	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
24	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
25	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
26	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
27	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
28	OH	H	H	
29	OH	H	H	
30	OH		H	
31	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
32	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
33	NHOH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
34	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
35	OH		H	
36	OH		H	
37	OH		H	

化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
38	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
39	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
40	OH		H	
41	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
42	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
43	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
44	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
45	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
46	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
47	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
48	OH	PhNHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	
49	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
50	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
51	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
52	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	H	
53	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
54	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
55	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	

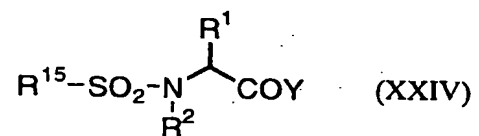
化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
56	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
57	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
58	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
59	OH	MeS-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	
60	OH	4-OH-Ph-	H	
61	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
62	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
63	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
64	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
65	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
66	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
67	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
68	OH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	
69	OH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	
70	NHOH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	
71	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
72	NHOH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	
73	OH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	

化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
74	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
75	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
76	OH		H	
77	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
78	OH		H	
79	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
80	NHOH		H	
81	OH		H	
82	OH		H	
83	OH		H	
84	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
85	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
86	OH		H	
87	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
88	OH		H	
89	NHOH		H	
90	OH		H	
91	OH		H	
92	OH		H	

化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
93	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
94	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
95	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
96	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
97	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
98	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
99	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
100	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
101	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
102	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
103	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
104	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
105	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
106	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
107	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
108	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
109	OH	 (CH <sub>2</sub> )-	H	
110	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	

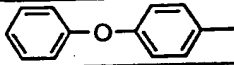
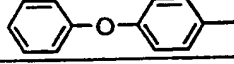
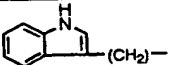
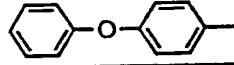
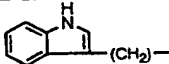
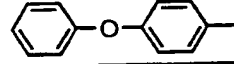
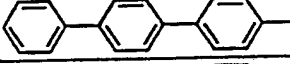

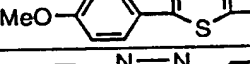
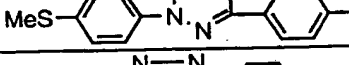
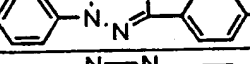
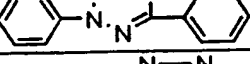
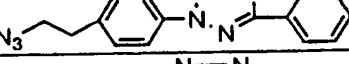
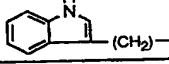
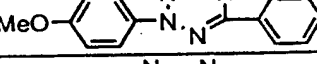
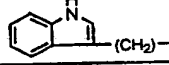
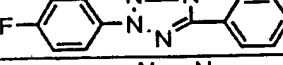

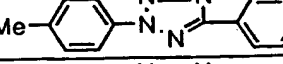
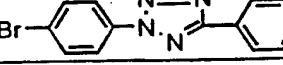
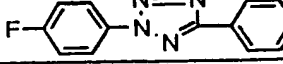
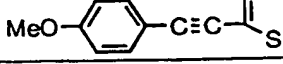
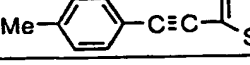
化合物 NO.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
111	OH		H	
112	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
113	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	H	
114	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
115	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
116	OH	H	H	
117	OH	CH <sub>3</sub> -	H	
118	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
119	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
120	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
121	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	

37. 一般式 (XXIV) :

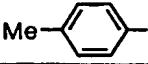
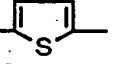
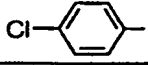
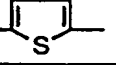
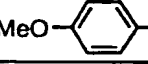
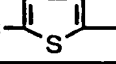
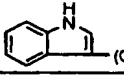
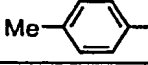
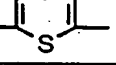
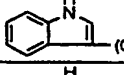
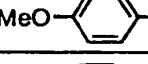
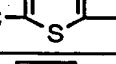
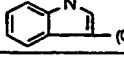
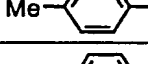
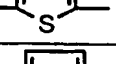
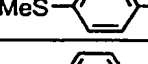
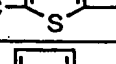
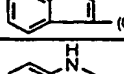
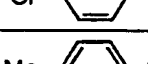
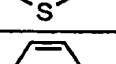
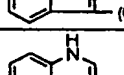
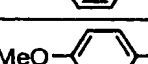

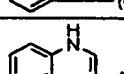
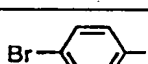
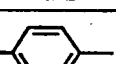
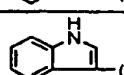
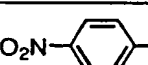
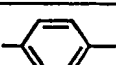
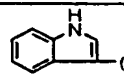
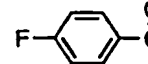
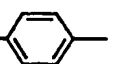
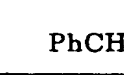
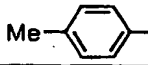
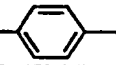
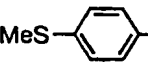





(式中、各置換基の組み合わせは以下のとおり) で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糸球体障害治療または予防剤。

表 2

化合物 No.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
1	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
2	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	Me	
3	OH		H	
4	NHOH		H	
5	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
6	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
7	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
31	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
32	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
33	NHOH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
34	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	
35	OH		H	
36	OH		H	
37	OH		H	
38	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
39	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
63	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	
64	OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	



化合物 No.	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>
65	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	Me-  -C≡C- 
66	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	Cl-  -C≡C- 
67	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	MeO-  -C≡C- 
68	OH	 -(CH <sub>2</sub> )-	H	Me-  -C≡C- 
69	OH	 -(CH <sub>2</sub> )-	H	MeO-  -C≡C- 
70	NHOH	 -(CH <sub>2</sub> )-	H	Me-  -C≡C- 
71	NHOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	MeS-  -C≡C- 
72	NHOH	 -(CH <sub>2</sub> )-	H	Cl-  -C≡C- 
88	OH	 -(CH <sub>2</sub> )-	H	Me-  -C≡C- 
89	NHOH	 -(CH <sub>2</sub> )-	H	MeO-  -C≡C- 
90	OH	 -(CH <sub>2</sub> )-	H	Br-  -C(=O)-N- 
91	OH	 -(CH <sub>2</sub> )-	H	O <sub>2</sub> N-  -C(=O)-N- 
92	OH	 -(CH <sub>2</sub> )-	H	F-  -C(=O)-N- 
93	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	Me-  -C(=O)-N- 
94	OH	PhCH <sub>2</sub> -	H	MeS-  -C(=O)-N- 

３８．糸球体障害が糸球体腎炎である請求項３５～３７に記載の治療または予防剤。

３９．糸球体障害が糖尿病性腎症である請求項３５～３７に記載の治療または予防剤。

図 1

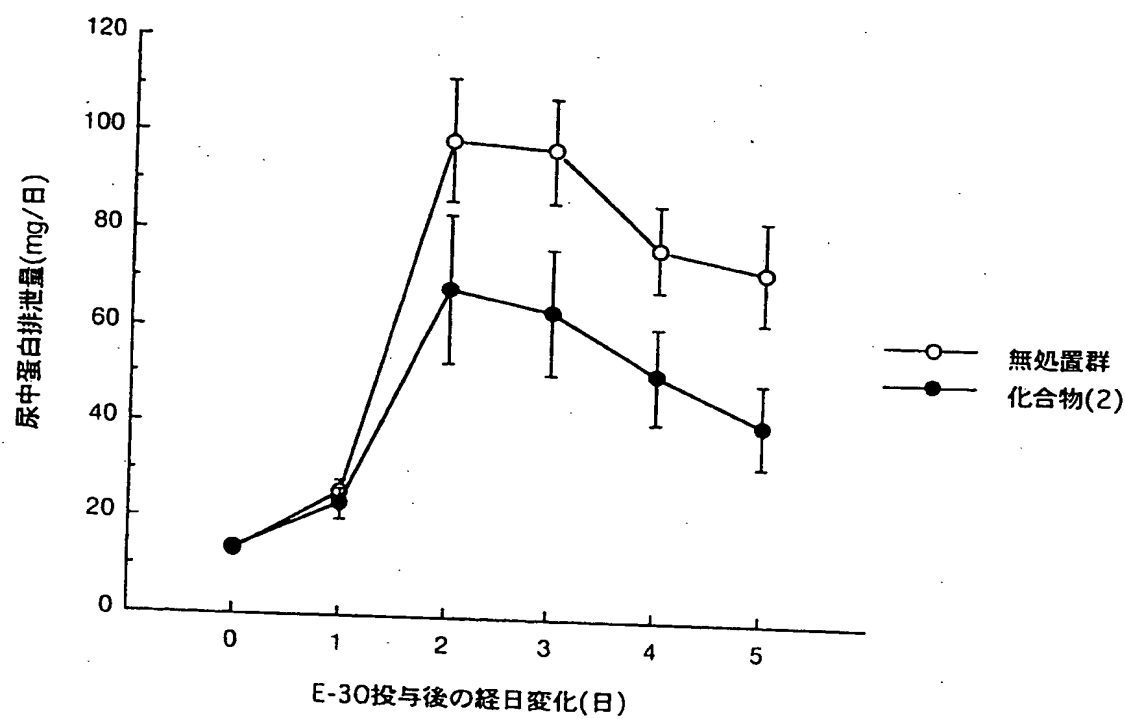


図 2

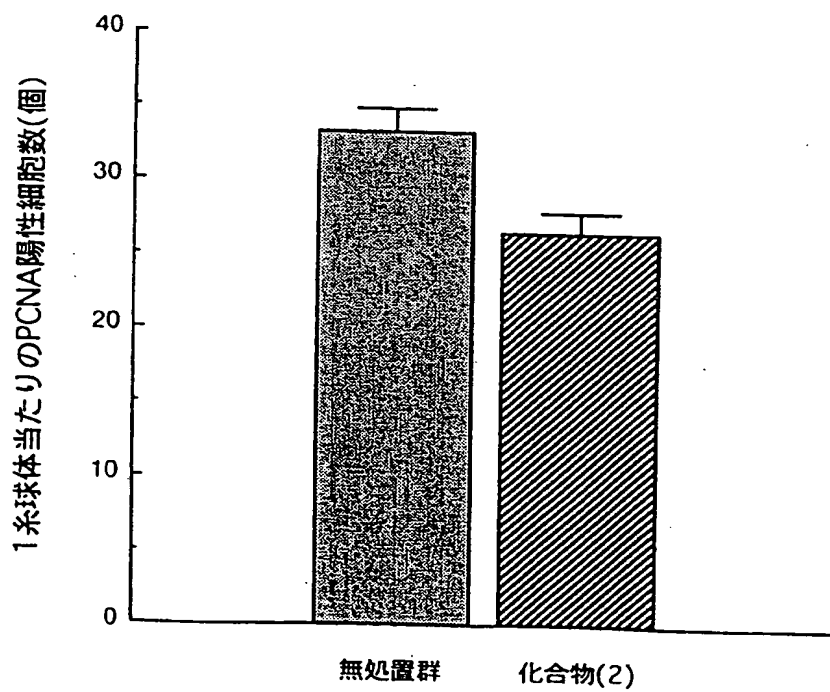


図3

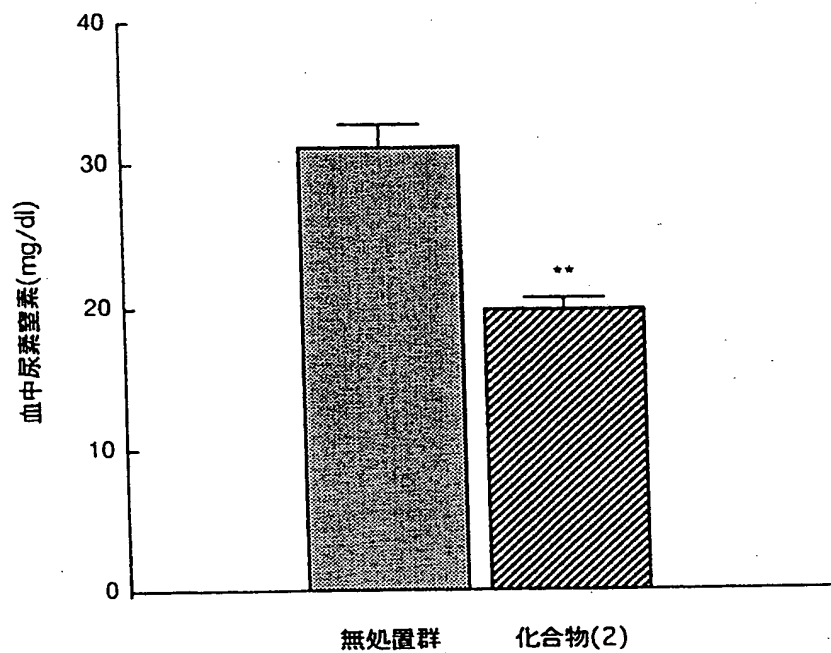


図4

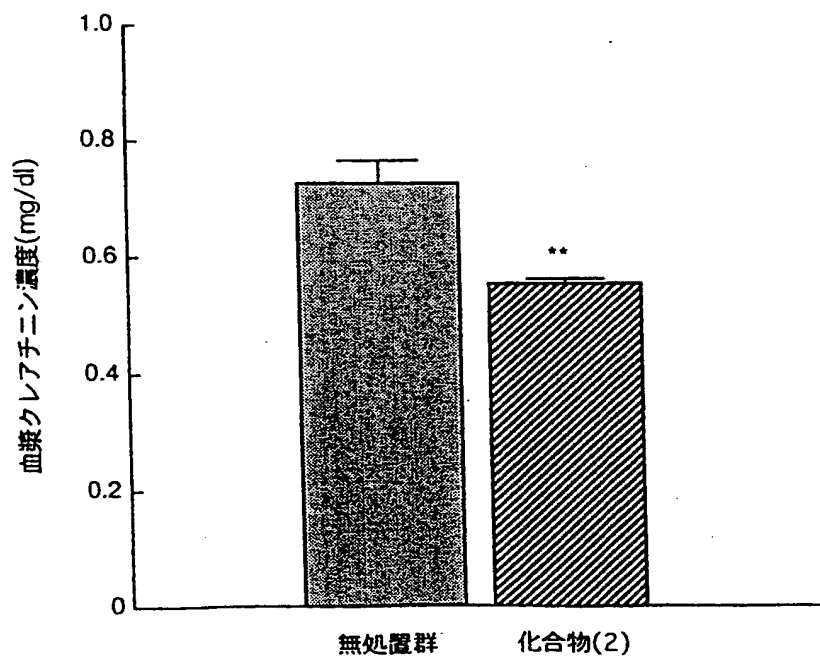
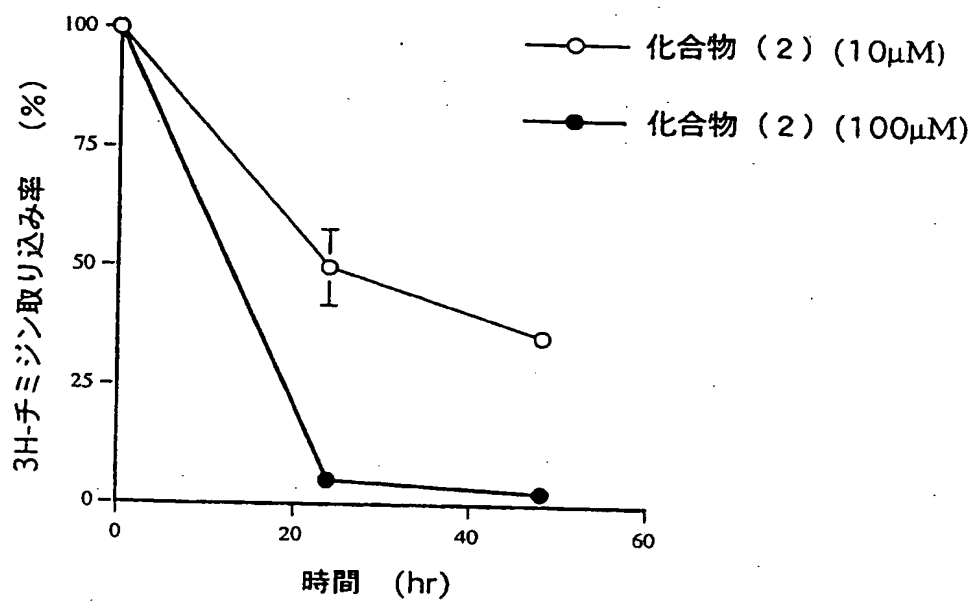


図 5



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03226

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K31/18, A61K31/38, A61K31/405, A61K31/41, A61K31/42,  
C07D263/32, C07D333/18, C07D333/34, C07D403/12, C07D409/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K31/18, A61K31/38, A61K31/405, A61K31/41, A61K31/42,  
C07D263/32, C07D333/18, C07D333/34, C07D403/12, C07D409/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/ Y	EP, 757037, A2 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 5 February, 1997 (05. 02. 97), Full text & JP, 9-309875, A	1-37/ 1-24, 36, 37
Y	JP, 7-300426, A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 14 November, 1995 (14. 11. 95), Full text & EP, 784980, A1 & WO, 95/29694, A1	1-24, 36, 37
Y	JP, 9-110864, A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 28 April, 1997 (28. 04. 97), Full text & EP, 758649, A1 & US, 5698575, A	1-24, 36, 37
Y	WOLTHUIS, Albert et al., "Cell Density Modulates Growth, Extracellular Matrix, and Protein Synthesis of Cultured Rat Mesangial Cells", Am. J. Pathol., 1993, Vol. 143, No. 4, pages 1209 to 1219	1-24, 36, 37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means

"P" document published prior to the international filing date but later than  
the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority  
date and not in conflict with the application but cited to understand  
the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive step  
when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such combination  
being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 September, 1998 (30. 09. 98)

Date of mailing of the international search report  
13 October, 1998 (13. 10. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03226

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	TAMURA, Yoshinori et al., "Highly Selective and Orally Active Inhibitors of Type IV Collagenase (MMP-9 and MMP-2): N-Sulfonylamino Acid Derivarives", J. Med. Chem., Feb. 1998, Vol. 41, No. 4, pages 640 to 649	1-37
P, X	WO, 98/03166, A1 (MONSANTO COMPANY), 29 January, 1998 (29. 01. 98) (Family: none)	1-37
P, X	WO, 97/45402, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 4 December, 1997 (04. 12. 97) (Family: none)	1-37
P, X	WO, 97/27174, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 31 July, 1997 (31. 07. 97) (Family: none)	1-37

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03226

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The group of inventions disclosed in claims 1 to 24, 36, and 37 relates to therapeutic or prophylactic agents for glomerulopathy, containing as the active ingredient a sulfonamide derivative represented by the general formula (I) disclosed in claim 1.

The group of inventions disclosed in claims 25 to 31 relates to some compounds per se included in sulfonamide derivatives represented by the general formula (I). Although the group of inventions disclosed in claims 32 to 35 containing these compounds as the active ingredient includes also the above therapeutic or prophylactic agents for glomerulopathy, all the inventions of this group except for claim 35 relate to pharmaceutical

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03226

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/04 // C07D209/20, C07D257/04

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

C07D413/04 // C07D209/20, C07D257/04

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03226

## Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

compositions that are not necessarily limited thereto.

The group of inventions disclosed in claims 1 to 24, 36, and 37 relates to "second use inventions of compounds (independently of whether the compounds are novel or conventional)", while the group of inventions disclosed in claims 25 to 31 and 32 to 35 relates to "inventions of novel compounds per se" and "inventions of use of the novel compounds as a pharmaceutical". Thus it appears that two inventive concepts, "inventions of novel compounds" and "second pharmaceutical use inventions of conventional compounds" are present together. Such being the case, the group of inventions disclosed in claims 1 to 24, 36, and 37 and the group of inventions disclosed in claims 25 to 31 and 32 to 35 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03226

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K 31/18, A61K31/38, A61K31/405, A61K31/41, A61K31/42, C07D263/32, C07D333/18, C07D333/34, C07D403/12, C07D409/04, C07D413/04 // C07D209/20, C07D257/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K 31/18, A61K31/38, A61K31/405, A61K31/41, A61K31/42, C07D263/32, C07D333/18, C07D333/34, C07D403/12, C07D409/04, C07D413/04 // C07D209/20, C07D257/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X /Y	EP, 757037, A2 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5. 2月. 1997 (05. 02. 97), 公報全文 & JP, 9-309875, A	1-37/ 1-24, 36, 37
Y	JP, 7-300426, A (雪印乳業株式会社) 14. 11月. 1995 (14. 11. 95) 公報全文 & EP, 784980, A1 & WO, 95/29694, A1	1-24, 36, 37
Y	JP, 9-110864, A (呉羽化学工業株式会社) 28. 4月. 1997 (28. 04. 97) 公報全文 & EP, 758649, A1 & US, 5698575, A	1-24, 36, 37

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 09. 98

国際調査報告の発送日

13.10.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4 C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3464

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WOLTHUIS, Albert et al., 'Cell Density Modulates Growth, Extracellular Matrix, and Protein Synthesis of Cultured Rat Mesangial Cells', Am. J. Pathol., 1993, Vol.143, No.4, pages 1209 to 1219	1-24, 36, 37
P, X	TAMURA, Yoshinori et al., 'Highly Selective and Orally Active Inhibitors of Type IV Collagenase (MMP-9 and MMP-2): N-Sulfonylamino Acid Derivarives', J. Med. Chem., Feb.1998, Vol.41, No.4, pages 640 to 649	1-37
P, X	WO, 98/03166, A1 (MONSANTO COMPANY) 29.1月.1998(29.01.98) (ファミリーなし)	1-37
P, X	WO, 97/45402, A1 (小野薬品工業株式会社) 4.12月.1997(04.12.97) (ファミリーなし)	1-37
P, X	WO, 97/27174, A1 (塩野義製薬株式会社) 31.7月.1997(31.07.97) (ファミリーなし)	1-37

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-24、36及び37記載の発明は、その請求の範囲1における一般式(I)で示されるスルホンアミド誘導体を有効成分として含有する糸球体障害治療又は予防剤に係るものである。

請求の範囲25-31記載の発明は、上記一般式(I)で示されるスルホンアミド誘導体に含まれる一部の化合物自体に係るものである。また、それらの化合物を有効成分として含有する請求の範囲32-35の発明は、上記糸球体障害治療又は予防剤も含まれるが、請求の範囲35以外のものは、必ずしもこれに限定されない医薬組成物に係るものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第Ⅱ欄の続き)

請求の範囲1-24、36及び37記載の発明は、「(新規化合物及び公知化合物を区別しない)化合物の第二医薬用途発明」であり、請求の範囲25-31及び32-35記載の発明は、「新規化合物自体の発明」及び「該新規化合物の医薬としての用途発明」であり、そこには、「新規な化合物発明」と「公知化合物の第二医薬用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1-24、36及び37記載の発明と請求の範囲25-31及び32-35記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。